Aus dem Institut für Arbeitsmedizin der Unisversität
Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. H. Weichardt

ÜBER DIE WIRKUNG FLÜCHTIGER KOHLENWASSERSTOFFE AUF DEN STOFFWECHSEL (SAUERSTOFFPARTIALDRUCK) VERSCHIEDENER HIRNGEWEBEABSCHNITTE BEI RATTEN UNTER INHALATION SUBTOXISCHER KFZ-ABGASKONZENTRATIONEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
dem Fachbereich Theoretische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Erich Franz Scholz
Röttingen

1978

Aus dem Institut für Arbeitsmedizin der Unisversität
Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. H. Weichardt

ÜBER DIE WIRKUNG FLÜCHTIGER KOHLENWASSERSTOFFE AUF DEN STOFFWECHSEL (SAUERSTOFFPARTIALDRUCK) VERSCHIEDENER HIRNGEWEBEABSCHNITTE BEI RATTEN UNTER INHALATION SUBTOXISCHER KFZ-ABGASKONZENTRATIONEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
dem Fachbereich Theoretische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Erich Franz Scholz
Röttingen

1978

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Prof. Dr. med. H. J. Mallach
Berichterstatter: Prof. Dr. med. H. Weichardt

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. H. Weichardt
für die Überlassung des Themas dieser Arbeit.

Besonderer Dank gebührt Herrn Prof. Dr. H. Zorn
für die vielfältige Unterstützung
bei der Planung und Durchführung der Experimente.

INHALTSVERZEICHNIS

1 Einleitung

2 Methodik

2.1.1. Polarographie

2.1.2. Die Entwicklung der pO_2-Mikroelektrode

2.1.3. Herstellung der Mikroelektrode

2.1.4. Bezugselektrode

2.1.5. Eichung der Mikroelektrode

2.2. Versuchsanordnung

2.2.1. Operatives Vorgehen

2.2.2. Geräte und Expositionseinrichtung

2.3. CO-Hb-Bestimmung

2.4. Histologische Aufarbeitung

3 Ergebnisse

3.1. Versuche mit Anstieg und Abfall des pO_2

3.11. Eingehendere Beschreibung der wesentlichen Versuche dieser Gruppe

3.2. Versuche ohne Anstieg des pO_2

3.21. Eingehendere Beschreibung der wesentlichen Versuche dieser Gruppe

3.3. Versuche ohne Kfz-Abgasexposition

3.4. Allgemeine Beobachtungen

4 Diskussion

4.1. Diskussion der Methodik

4.2. Diskussion der allgemeinen Beobachtungen

4.3. Zur Wirkung der Kfz-Abgase

5 Zusammenfassung

6 Literaturverzeichnis, Tabellen, Abbildungen

1. EINLEITUNG

In den letzten Jahren wurde der Verschmutzung der Umwelt durch Emission von Abgasen immer mehr Aufmerksamkeit gewidmet. Dabei stand die Kohlenmonoxidproduktion durch Industrieanlagen, private Haushalte und Kfz-Motoren bisher im Mittelpunkt des Interesses. Neben dem Kohlenmonoxid fallen bei der Verbrennung von Kraftstoffen eine ganze Reihe von Verbrennungsprodukten an, die bisher in Emissionskontrolluntersuchungen als Kohlenwasserstoffe zusammengefaßt werden. Diesen Kohlenwasserstoffen wurde bisher wenig Beachtung geschenkt.
Im Durchschnitt produziert ein Kfz-Motor bei der Verbrennung von 1000 l Treibstoff abhängig von Hubraum und Betriebszustand 360 kg CO, 26-28 kg Kohlenwasserstoffe CnHm, 6-8 kg Stickoxide NO_x, 0,6 kg Aldehyde, 0,6-1,2 kg Schwefelverbindungen.(68). An Meßpunkten in verkehrsreichen Straßen wurden Konzentrationen von maximal 55 ppm CO und 28 ppm Kohlenwasserstoffe in der Luft gemessen(22). Für die CO-Konzentration an Arbeitsplätzen besteht in der BRD ein MAK-Wert (Maximale Arbeitsplatz Konzentration) von 50 ppm. CO-Konzentrationen in der Größenordnung dieses MAK-Wertes wurden an den verschiedensten Arbeitsplätzen gefunden (109).

Die Symptome einer "chronischen" Kohlenmonoxidvergiftung mit sehr niedrigen CO-Konzentrationen von 50-100 ppm sind vielfältig (5,77 + 106). Kopfschmerzen, Schwindel, Adynamie, Gedächtnisschwäche und Polyneuritis als Symptome einer zentralnervösen Beeinträchtigung stehen neben vasomotorischen Störungen, Präcordialschmerzen und Dyspnoe als Zeichen einer Beeinträchtigung der Atmungs- und Kreislauffunktionen (6).
Die Wirkung des CO beruht hauptsächlich auf der Bildung von Carboxyhämoglobin, die bereits Claude Bernard 1860 entdeckte. CO besitzt eine 245 mal größere Affinität zum Hb als O_2;

das CO Hb ist damit bedeutend stabiler als O_2Hb und für einen weiteren Sauerstofftransport blockiert. Eine weitere Wirkung ist die Verschiebung der O_2-Dissoziationskurve nach links (HALDANE, zit. nach 6) bei steigenden COHb-Konzentrationen. Dadurch fällt der arterille pO_2 im Gewebe weiter ab. Eine dritte Wirkung scheint eine Bindung an die eisenhaltigen mitochondrialen Atmungsfermente Cytochrom a_3 und P 450 auch bei niedrigen CO-Konzentrationen zu sein (77).

Schließlich gibt es Hinweise auf eine direkte Wirkung des CO auf mono- und polysynaptische Reflexe des ZNS, die sich mit einer Unterversorgung durch Sauerstoff allein nicht erklären lassen (77).

Wie schon die Symptomatik chronischer CO-Intoxikationen zeigt, sind Störungen vor allem von Seiten der Organe zu erwarten, die auf Grund ihres hohen Sauerstoffverbrauchs bei Hypoxie besonders schnell beeinträchtigt werden. Dies sind neben fetalen Geweben beim Erwachsenen das Myokard und das ZNS. Im Gegensatz zum Myokard ist das ZNS aber verhältnismäßig weniger kapillarisiert (42,82). Schon ein COHb-Wert von 1o% verursacht einen kritischen Sauerstoffpartialdruck im Gehirn (40).

Mit psychointellektuellen und psychomotorischen Tests (46) konnten Funktionsminderungen erfaßt werden. SCHULTE (90) fand, daß beim Menschen COHb-Spiegel von nur 3% eine signifikante Steigerung der Fehlerquote in "letter and color response tests" auftreten. Im Tierversuch wurde festgestellt, daß bei CO-Konzentrationen von 100-200 ppm die Lernfähigkeit von Ratten vermindert (108) und ihre Schwimmleistung herabgesetzt ist (77); bedingte Reflexe werden vergessen.

Über die Auswirkung von niedrigen COHb-Konzentrationen auf Kreislaufparameter beim Menschen liegen nach AYRES unterschiedliche Ergebnisse vor (5). Mehrere Untersuchungen fanden bis zu einem CO Hb von 20% keine signifikante Korrelation zwischen COHb und Pulsfrequenz, Blutdruck und Atemfrequenz. AYRES selbst fand bei einem COHb von 9% einen sig-

nifikanten Anstieg des Atemminutenvolumens, des Herzminutenvolumens und der Coronardurchblutung, die relativ stärker anstieg als die Systemdurchblutung. In Tierversuchen an Katzen und Kaninchen fand LASZT (68) bei einem COHb von über 3o% nur geringfügige Änderungen von Puls- bzw. Atemfrequenz und systolischem und diastolischem Blutdruck.
Die Kohlenwasserstoffe kommen hauptsächlich als unverbrannte Verdampfungsprodukte des Benzins in die Atmosphäre. Dabei werden 60-85% über den Auspuff, der Rest durch Ausstoß aus Vergaser, Kurbelgehäuse und Tank freigesetzt (48). Durch Spektralanalyse konnten ca. 250 verschiedene Kohlenwasserstoffverbindungen mit 1-9 und mehr C-Atomen nachgewiesen werden. Sie gehören zu den chemischen Klassen der Paraffine, Olefine, Aromaten, Acetylene und deren Isomeren. Zum Teil handelt es sich um oxydierte Kohlenwasserstoffe wie Aldehyde, Ketone und Alkohole sowie um organische Schwefel- und Stickstoffverbindungen, die bei der Verbrennung des Kraftstoffes bei verschiedenen Temperaturen und als Reaktionsprodukte der einzelnen Abgaskomponenten entstehen.
Toxikologisch gehören diese Kohlenwasserstoffe zu den organischen Lösungsmitteln. Bei chronischer Zufuhr in subklinischen Dosen besteht die unspezifische Wirkung dieser Lösungsmittel auf den Organismus nach BORBELY (18) in einer "toxischen Enzephalose", die durch Hitzegefühl, Wallungen, Ohnmachtsgefühl, Appetitlosigkeit, Gleichgewichtsstörungen, Schlafstörungen, geistige und körperliche Ermüdbarkeit gekennzeichnet ist. LANGE (67) teilt die Wirkung der Kohlenwasserstoffe in den Abgasen in 5 Kategorien ein:

1. Schleimhautreizung, Hustenreiz, Brechreiz
2. Benommenheit, Schwindel, Schläfrigkeit
3. Euphorie, Erregungszustände, Krämpfe
4. Narkose, Atemlähmung, Kreislaufschock
5. Krebserzeugung

Dabei unterscheiden sich die Reaktionen verschiedener Personen sehr stark voneinander. In höheren Konzentrationen führen die Lösungsmittel zu Narkose und Reizwirkungen der Atemwege.

Nach einer Zusammenstellung von KAMENS (62) wirken die gesättigten Kohlenwasserstoffe von Äthan bis Oktan in Konzentrationen von 1-5% narkotisch. Bei Hexan kommt es bereits ab 4% zu Konvulsionen und Tod. Methan, das in Konzentrationen von 1-6 ppm in der Luft vorkommt, ist bei Konzentrationen unter 300 Torr ohne meßbaren Effekt. Die Aldehyde haben eine starke Wirkung auf die Atemorgane. Formaldehyd hat in Tierversuchen in Konzentrationen von 50-1000 ppm über 60 min. eine Abnahme der Atemfrequenz und des Atemminutenvolumens bei Zunahme des Strömungswiderstandes zur Folge (31). Im Abgas beträgt die Konzentration von Formaldehyd bis zu 70 ppm (48). Die gleiche Wirkung entfaltet Acrolein bei Konzentrationen von nur 17 ppm über 60 min (31). Es liegt im Abgas in Konzentrationen von 4-15 ppm vor (48).

Ähnliche Wirkungen wie die Aldehyde auf die Atemorgane entfalten SO_2 (31, 34) und NO_2 (34). In toxischen Konzentrationen bewirkt NO_2 ein tödliches Lungenödem (18).

Wichtig bei den Reaktionsprodukten sind noch Bleiverbindungen, die durch den bisherigen Zusatz von Bleitetraäthyl als Antiklopfmittel entstehen. Letzteres ist sehr toxisch, der frühere MAK-Wert von 0,075 mg/m^3 wurde aufgehoben, künftig dürfen keine Bleiverbindungen mehr nachweisbar sein.

Auf die Wirkungsweise von Autobenzindämpfen gibt eine Arbeit von PRZYBYLOWSKI (83) Hinweise, der histochemisch Aktivitätsänderungen einiger Atmungsfermente in Cortex und Cerebellum fand. Nach Beobachtungen von AVIADO (3) besteht die Hauptwirkung der Kohlenwasserstoffe in einer Beeinflussung der systemischen, pulmonalen und bronchialen Blutgefäße.

Chronische Exposition von Ratten und Mäusen (98, 99) ergab eine Verringerung des Körpergewichts während der Entwicklung. Der Rückstand wurde im höheren Lebensalter wieder aufgeholt. Die Zahl der Tumoren stieg bei den exponierten Tieren an.

Tierexperimentelle Arbeiten zur Klärung der akuten Wirkung der Kfz-Abgase wurden bisher nur in toxischen Konzentrationen vorgenommen (68, 101). Sie ergaben deutliche Auswirkungen der Gase auf Funktion und Durchblutung des ZNS. So stieg bei der Katze die zerebrale Durchblutung an, während sie beim Kaninchen abfiel (68). Im EEG zeigte sich ein Abfall der Frequenz, der bei Kfz-Abgas weniger deutlich war als bei CO-Begasung allein (101).

Der MAK-Wert für Kohlenwasserstoffe in der BRD liegt bei 500 ppm. Wie oben ausgeführt, zeigen CO-Konzentrationen im Bereich des MAK-Wertes von 50 ppm schon objektiv erfaßbare Symptome. Am hiesigen Arbeitsmedizinischen Institut untersuchte RÜTZ (88) mit Mikroelektroden den Einfluß von niedrigen CO-Konzentrationen (100-800 ppm) auf den Sauerstoffpartialdruck im Gehirngewebe von Ratten. Sie fand eine deutliche Erniedrigung des pO_2. Es lag nun nahe, mit derselben Methode Änderungen des pO_2 unter Einwirkung von subtoxischen Konzentrationen von Kfz-Abgasgemischen zu untersuchen, da auch diese Abgase einen deutlichen Effekt auf Metabolismus und Blutversorgung des ZNS aufweisen. Durch den Vergleich der Ergebnisse war es möglich, die zusätzliche Wirkung der Kohlenwasserstoffe im Kfz-Abgas zur CO-Wirkung festzustellen.

2. METHODIK

Die Sauerstoffversorgung des Gehirns läßt sich auf verschiedene Weisen bestimmen, die unterschiedliche Aussagen erlauben.

1. Bestimmung der arteriovenösen Sauerstoffdifferenz zwischen Carotiden, den Vertebrales und der Vena jugularis. Als Ergebnis erhält man den durchschnittlichen Sauerstoffverbrauch des gesamten Gehirns. Dabei bleibt unberücksichtigt, daß verschiedene Regionen und Strukturen des Gehirns einen unterschiedlichen Sauerstoffbedarf und somit eine unterschiedliche Empfindlichkeit gegenüber O_2-Mangel aufweisen (75).
2. Chemische Analyse von venösen Blutproben.
3. Spektrophotometrische Bestimmung der O_2-Sättigung des Hämoglobin. Durch die Methoden 2 und 3 läßt sich die Sauerstoffspannung in den versorgenden Gefäßen, nicht jedoch im Gewebe selbst feststellen (25).
4. Polarographische Messung des pO_2 mit Hilfe von Elektroden, die entweder als Oberflächenelektroden (Clark´sche Elektroden) oder als Stichelektroden (Silver, Lübbers und Baumgärtl) ausgebildet sein können. Erst die Mikrostichelektroden erlauben eine Messung des pO_2 in intercapillären Bereichen (93), inter- und intrazellulär (102), ohne gröbere Beeinflussung der Zirkulation und der Aktivität der Zellen (93). Die Stichelektroden erlauben außerdem Messungen in verschiedenen tiefen Strukturen des Gehirns und die Feststellung möglicher Reaktionsunterschiede.
5. Spektrophotometrische Messung des Absorptionsspektrums der Cytochrome, das abhängig ist vom Redoxzustand dieser Fermente und somit von der Sauerstoffversorgung des gemessenen Gewebes (75).

2.1.1. Polarographie

Die Polarographie ist eine elektrochemische Methode zur qualitativen und quantitativen Analyse von Substanzen, die in niedriger Konzentration in Lösungen vorliegen. HEYROVSKY (56) entwickelte 1924 die Quecksilbertropfelektrode für polarographische Messungen. Da sich nach DANNEEL (29) auch Gase polarographisch bestimmen lassen, war damit die Möglichkeit gegeben, die Sauerstoffkonzentration in Lösungen zu bestimmen. Zur Messung der Sauerstoffkonzentration in Geweben wandten erstmals DAVIES und BRINK (30) 1942 eine Platinelektrode an.
Der polarographische Meßkreis besteht aus einer Elektrode (Quecksilber oder am häufigsten Platin), einer Bezugselektrode (Kalomel oder Ag/Ag Cl) und dem Elektrolyten (Lösung oder Gewebe). Zwischen Elektrode und Bezugselektrode wird eine variierbare Spannung angelegt. Ein im Stromkreis liegendes Galvanometer zeigt den im Schaltkreis fließenden Strom an.
Legt man zur Messung der Sauerstoffkonzentrationen an die Platinelektrode eine negative Spannung an, so wird an der Oberfläche der Elektrode Sauerstoff durch Anlagerung von zwei Elektronen zuerst zu H_2O_2 und dann durch zwei weitere Elektronen zu H_2O reduziert (63).

$$O_2 + 2\,H_2O + 2\,e \longrightarrow H_2\,O_2 + 2\,OH$$

$$H_2\,O_2 + 2\,e \longrightarrow 2\,OH + 2\,H \longrightarrow 2\,H_2O$$

Bei dieser Reaktion wird laufend O_2 verbraucht, der durch Diffusion von weiterem Sauerstoff aus der Umgebung ersetzt wird. Je mehr Sauerstoffmoleküle reduziert werden, um so größer ist der Strom, der im Meßkreis fließt. ("Diffusionsstrom"). Dieser Strom ist aber auch abhängig von der angelegten Spannung. Wird die Spannung an der Platinelektrode erhöht, so steigt der Strom so lange an, bis alle an die Elektrode gelangenden O_2-Moleküle reduziert werden. ("Diffu-

sionsgrenzstrom"). Dieser Diffusionsgrenzstrom ist nur noch abhängig von der Zahl der zur Verfügung stehenden O_2-Moleküle (bei konstanter Temperatur) und somit ein direktes Maß für die Sauerstoffkonzentration .
Die Beziehung zwischen Spannung und Strom läßt sich graphisch durch das Polarogramm darstellen. Dabei wird die Spannung gegen die Stromstärke (Ordinate) aufgetragen. Für Sauerstoff ergibt sich nun in dieser Strom-Spannungskurve zwischen 400 mV und 600 mV ein Plateau als Ausdruck für den Diffusionsgrenzstrom. Die Höhe dieses Plateaus ist bei gleicher Spannung nur abhängig von der O_2-Konzentration in der Lösung. Man kann also eine Eichkurve für die mit der Elektrode gemessene O_2-Konzentration aufstellen, indem man für eine konstante Spannung im Bereich des Plateaus den Diffusionsgrenzstrom gegen die Sauerstoffkonzentration aufträgt.
Die Sauerstoffkonzentration ist dem Sauerstoffpartialdruck pO_2 proportional, da die Größe der O_2-Diffusion und damit die Zahl der zur Elektrode gelangenden O_2-Moleküle von der Sauerstoffdruckdifferenz zwischen Lösung und Platinoberfläche bestimmt ist. Um die Elektrode direkt für Sauerstoffpartialdruckmessungen eichen zu können, muß die Platinoberfläche mit einer Grenzschicht (z.B. Polystyrolmembran) überzogen werden. Damit sind die Diffusionsbedingungen konstant und der Reduktionsstrom bei konstanter Temperatur nur noch abhängig vom pO_2 (74).

2.1.2. Die Entwicklung der pO_2-Mikroelektrode

Nachdem DAVIES und BRINK (30) erstmals eine Platinelektrode zur O_2-Messung in Geweben benutzt hatten, wurden in der Folge verschiedene Elektroden mit unterschiedlichen Meßeigenschaften und Anwendungsbereichen entwickelt (25, 74).

Die von CLARK (26) entwickelte Elektrode und ihre Modifikationen (74, 44, 92, 96) wurde vor allem zur Messung des pO_2 in Flüssigkeiten, im Blut und an Gewebsoberflächen eingesetzt. Bei der Clark-Elektrode liegen Anode und Kathode in einer Elektrolytflüssigkeit hinter einer Membran. Da Anode und Kathode dicht beieinander liegen, fließt kein Strom durch das zu messende Medium. So können sich keine Störungen der Messung durch Erythrozyten oder Albuminniederschläge auf der Elektrode ergeben. Durch die Membran wird jedoch die Ansprechzeit der Elektrode für pO_2-Änderungen verlängert. Durch die stumpfe und relativ große Meßspitze ist die Clark-Elektrode für Messungen im Gewebe weniger geeignet, da sie Gewebs- und Kapillarkompressionen verursachen kann (17, 93, 102).

Die von DAVIES und BRINK (30) verwendeten offenendenden Elektroden wurden in mehreren Ausführungen (25) durch laufende Verkleinerung der Meßspitzen immer besser für die Messung in Geweben geeignet. SILVER (93) entwickelte eine Ultramikroelektrode aus Platin mit Spitzen durchmessern von 2-5 µm. Die Ablagerung von Fibrin auf der Meßfläche verhinderte SILVER durch einen Kollodiumüberzug der Meßspitze.

LÜBBERS und BAUMGÄRTL (10, 11, 70) modifizierten die erstmals von Silver beschriebene Mikroelektrode und untersuchten ihre Meßeigenschaften. Die kleinen Spitzendurchmesser der Elektrode von 2-5 µm, die für die Messung im Gewebe nötig sind, bedingen eine Abflachung des Plateaus, bzw. das Plateau kann ganz fehlen. Hält man die Spannung konstant (17, 94), so kann auch bei abgeflachtem Plateau die Elektrode absolut für pO_2-Messungen geeicht werden. Die Miktroelektrode zeigt einen geringen Rühreffekt von maximal 5% (70), d.h. die Differenz zwischen Messung in O_2-gesättigter und O_2-durchperlter Eichlösung ist vergleichsweise gering. Die Ansprechzeit der Mikroelektrode auf pO_2-Änderungen ist kurz, d.h. ändert man den pO_2 um 100 %, so zeigt die Elktrode bereits nach 0,5 sec. 95% der Änderung an (93). Die Elektrode zeigt eine lineare Abhängigkeit zwischen Diffusionsgrenz-

strom und pO_2 zwischen 0 und 760 mm Hg O_2 (11, 70), wobei der Strom bei in stickstoffdurchströmtem Medium (d.h. pO_2 = 0 mm Hg) nur wenig über Null liegt (0,05 µA), die Eichkurve also annähernd durch den Nullpunkt geht. Der O_2-Eigenverbrauch der Elektrode liegt bei den verwendeten Durchmessern von 2-5 µm in der Größenordnung von 1% des pO_2 am Meßort (51).

2.1.3. Herstellung der Mikroelektrode

Die verwendete Elektrode wurde entsprechend den Entwicklungen von ZORN nach der Methode von BAUMGÄRTL und LÜBBERS (11, 12) hergestellt. Die Herstellung läßt sich in drei Schritte unterteilen: Ätzen der Elektrodenspitze, Einschmelzen der Elektrode in eine Glaskapillare, Feinbearbeitung der Spitze.

Die Elektrodenspitze wird in einem Elektrolysiergefäß geätzt. Als Elektrolysiergefäß dient ein Graphitblock mit einer Bohrung (Ø 35 mm, 35 mm tief), die mit 8,5 molarer KCN gefüllt ist. Ein 10 cm langes Stück Platindraht (Ø 200 µm, 99,999 % rein, Heräus Hanau) wird einen Zentimeter tief in KCN getaucht. Zwischen Graphitblock und Platindraht wird eine Wechselspannung von 4,5 mV gelegt, die Stromstärke beträgt anfangs 0,6 A. Die Stromstärke ist abhängig vom Durchmesser des Drahtes. Wird also Platin abgeätzt, sinkt die Stromstärke nach einem anfänglichen Plateau ab. Wenn der Strom etwa auf ein Drittel des Anfangswertes abgefallen ist, hat die Spitze die optimale Form. Der Platindraht wird herausgenommen, mehrmals mit Aqua bidest. gespült, in rauchender HCl gereinigt, nochmals mit Aqua bidest. gespült und dann bis zum Einschmelzen in Äthylalkohol (pro Analysi) aufbewahrt.

Gw-Glas (Glaswerke Wertheim, Ø 3-3,5 mm, Wandstärke 0,2-0,3 mm) wird in 10 cm lange Stücke geschnitten und im Ultraschallgerät mit einer Lösung aus Detergentien und Äthanol gereinigt. Beide Enden werden über dem Bunsenbrenner zu Kapillaren ausgezogen. Der geätzte Platindraht wird mit der

Spitze bis über die Mitte hinaus in die Kapillaren eingeschoben. Die Kapillare wird am längeren Ende aufgehängt, am kürzeren Ende wird ein Gewicht von 3 g angehängt. Eine Heizspirale (Chromnickeldraht Fe-frei Vacromium Co D 989, Vakuumschmelze Hanau) wird in Höhe der Platindrahtspitze um die Kapillare gelegt. Die Kapillare hängt frei in der Spirale. An den Heizdraht wird eine Spannung von 3 V gelegt, es fließt ein Strom von 17 A, der die Umgebung des Drahtes auf 600-800° erhitzt und die Glaskapillare zum Schmelzen bringt. Unter dem Zug des Gewichtes fließt die Kapillare ab und legt sich dabei eng an die Platindrahtspitze.
Im nächsten Arbeitsgang wird die Glasspitze, die die Platinspitze umhüllt, unter Mikroskopbeobachtung abgeschliffen. Auf eine Schleifplatte aus Kupfer, deren Oberfläche gegen Verunreinigung des Platins durch Kupferspurenelemente mit einem Goldüberzug versehen ist, wird die Schleifpaste (Diamantschleifpaste Diaplast, Ernst Winter Hamburg, Körnung 0,25 µ) aufgetragen. Die Schleifplatte wird durch einen Elektromotor angetrieben (800 U/min). Die Elektrode wird in einer Halterung mit Mirkomanipulator unter einem Winkel von 30° zur Vertikalen auf die Schleifplatte zugeführt. Die Elektrode liegt mit der Schleifplatte in einem elektrischen Schaltkreis, der über ein Verstärkersystem ein Relais schaltet, so daß bei Kontakt zwischen Platin und Schleifplatte, also wenn der Glasüberzug entfernt ist, die Elektrode durch einen Motor des Mikromanipulators von der Schleifplatte abgehoben wird. Die Spitze wird unter dem Mikroskop kontrolliert und ausgemessen. Die Elektrode wird in Äthanol und Tetrachlorkohlenstoff von den Resten der alkohollöslichen Schleifpaste gereinigt. Der Polystyrolüberzug wird durch Eintauchen der Spitze in Polystyrollösung aufgebracht (5% Polystyrol glasklar 143 E, BASF Ludwigshafen in Tetrachlorkohlenstoff) und 5 Stunden bei 50° C im Brutschrank getrocknet. Anschließend wird die Elektrode 8 Tage

in Aqua bidest. aufbewahrt, bis sich konstante Verhältnisse eingestellt haben (59).

2.1.4. Bezugselektrode

Als Bezugselektrode dient eine Ag/AgCl Elektrode (99,97% Silber). Die Bezugselektrode wird in einer Elektrolytlösung (3,0 g NaOH + 3 g Na_2CO_3 85g KCN auf 100ml Aqua bidest.) gereinigt. Dazu wird an die Bezugselektrode als Kathode und an einen Platindraht als Anode eine Gleichspannung von 6 V angelegt. Zum elektrolytischen Auftragen des Ag Cl-Überzugs wird die Bezugselektrode in 0,1 n HCl getaucht. Die Bezugselektrode ist jetzt Anode und der Platindraht Kathode.

Im Tierversuch dient die Bezugselektrode gleichzeitig als Halterung für die Mikroelektrode (siehe Abb. 1). Die Halterung wird in das Bohrloch in die Kalotte geschraubt. Die Glaskapillare der Mikroelektrode wird schon vor der Eichung der Elektroden mit einer Klebmasse (Paladur) in eine Teflonhülse geklebt. Die Teflonhülse gleitet beim Einstechen der Elektrode in die Bohrung der Halterung. Dadurch wird verhindert, daß die Elektrodenspitze die Innenwand der Halterung berührt und beschädigt wird. Außerdem kann die Elektrode nach Beendigung des Versuches wieder herausgezogen werden. Sie wird dann mikroskopisch geprüft und nachgeeicht.

2.1.5. Eichung der Mikroelektrode

Vor jedem Versuch wird für die verwendete Elektrode ein Polarogramm und eine O_2-Eichkurve aufgestellt.
Die Eichkurve gibt eine lineare Beziehung zwischen pO_2 und gemessenem Diffusionsgrenzstrom bei konstanter Polarisationsspannung und konstanter Temperatur von 37° C an. Zur Bestimmung der Eichkurve wurden die drei Diffusionsgrenzstrom-

werte für 10% O_2, 5% O_2 und reinem N_2 gemessen. Die Zwischenwerte ergeben sich aus der Geraden durch die drei Punkte.
ALs Eichgefäß diente ein nach Plänen von Lübbers gebautes Glasgefäß. Über je einem Stutzen oben und unten wurde Thermostatenflüssigkeit von 37° C zu- bzw. abgeleitet. Im Inneren des Gefäßes befanden sich 3 kleine Glaszylinder mit je einer Öffnung an der Oberfläche des Glasgefäßes. Diese kleinen Zylinder waren mit phyiologischer Kochsalzlösung gefüllt. In die Öffnung dieser Zylinder wurde die Elektrode zur Eichung eingetaucht. Die Zylinder reichten fast bis zum Boden des Gefäßes und gingen dort in eine Glasspirale über, die zu einem Ansatzstutzen am Oberrand des Glasgefäßes aufstieg. Über die drei Ansatzstutzen der Spiralen wurde den Eichzylindern das jeweilige Eichgas (5 Vol % O_2, 1o Vol% O_2, N_2) zugeführt.
Elektrode und Bezugselektrode waren über ein Coaxialkabel an ein Stromspannungsmeßgerät der Firma Transidyne General Corporation (Chemical Microsensor Model 1200) angeschlossen. Die Spannung konnte in Schritten von 100 mV zwischen 0 V und 1 V variiert werden. Stromstärken zwischen 1.10^{-6} und 3.10^{-12} A konnten gemessen werden. Die Genauigkeit betrug $\pm$ 2%, die Linearität $\pm$ 1%, Eichgefäß und Meßgerät waren zur Vermeidung von Störungen in einem Faradaykäfig untergebracht (Versuchsaufbau siehe Abb. 2).

2.2. Versuchsanordnung

Als Versuchstiere wurden Ratten vom Stamm Wistar der Firma Ivanovas aus Kissleg/Allgäu gewählt. Für unsere Versuchsanordnung boten sie den Vorteil, daß die physiologischen Eigenschaften des Hämoglobins bekannt und denen des Menschen ähnlich sind und das Gehirn des Stammes Wistar histologisch gut untersucht ist (28, 65).

2.2.1. Operatives Vorgehen

Die Ratten wurden mit Pentobarbital-Na (Nembutal^{R}) 60 mg/kg Körpergewicht intramuskulär narkotisiert.
Sobald das Tier nicht mehr auf grobe Reize reagierte, wurde die Operation begonnen. Die Haare der Kopfhaut wurden entfernt , die Kopfhaut über der Sagittalnaht eingeschnitten und zur Seite wegpräpariert und zum Schluß das Periost entfernt. Mit einer Zahnarztbohrmaschine wurde ein Loch von 3 mm Durchmesser in die Kalotte gebohrt. Dabei wurde durch häufiges Kühlen des Bohrers in Na Cl eine zu große Wärmeentwicklung und damit mögliche Schädigung des Gehirngewebes vermieden. Die Dura, die regelmäßig erhalten blieb, wurde am Bohrlochrand inzidiert und mit einer spitzen Pinzette entfernt. Dabei wurde besonders darauf geachtet, daß keine Blutungen entstanden, die die Messungen verfälschen könnten.

In das Bohrloch wurde die Halterung der Elektrode, die gleichzeitig Ag/Ag Cl Bezugselektrode war, geschraubt und die Elektrode eingeschoben. Halterung und Teflonfassung der Elektrode (siehe Kapitel Elektrodenherstellung) waren so konstruiert, daß beim Einschieben der Elektrode die Fassung so in der Bohrung der Halterung geführt wurde, daß die Elektrode nicht durch Anstoßen an die Halterung beschädigt werden konnte.

2.2.2. Geräte und Expositionseinrichtung

Zur Messung der Pulsfrequenz wurde ein umgebautes EKG-Gerät der Firma Siemens mit einem Meßbereich von 0-600 Pulsschlägen pro Minute durch Stichelektroden an Brustwand und Extremitäten angeschlossen. Die Atemfrequenz wurde mit einem Dehnmeßstreifen gemessen, der um den Thorax des Tieres gelegt war.

Jede Inspiration des Tieres wurde über einen Meßbrückenverstärker (Hellige) und ein Atemfrequenzmeßgerät (Siemens, umgebaut für Frequenzen bis 60 Hz) zur Anzeige gebracht. Die Meßwerte von Elektrode, Puls- und Atemfrequenz wurden auf einem 3-Kanal Schreiber (Rikar denki der Firma Hellige) mitgeschrieben.

Zur Exposition wurde das in einer Halterung fixierte Tier in einen Plexiglaskasten (845 x 540 x 400 mm) gelegt. Dieser war gleichzeitig gegen Störungen der Elektrode durch Induktionsströme der Umgebung als Faradaykäfig ausgelegt.

Als Versuchsgas wurde Kfz-Abgas verwandt, das direkt vom Auspuff in einen Vorratsbehälter (Teflonsack V = 200 l) geleitet wurde. (Vergleiche im folgenden Schema, Abb. 2).

Das Kfz-Gas aus dem Teflonsack wurde durch zwei Wösthoff-Pumpen mit Luft gemischt und über Teflonschläuche in die Expositionskammer geleitet. Die Gaskonzentrationen des Versuchsgemischs wurden im Ausgang gemessen. Gasproben für die Konzentrationsbestimmung von Kohlenwasserstoffen (Chromatograph der Firma Perkin-Elmer) und Stickoxiden (Flammenionisationsdetektor IPM-Chromo-FID der Firma Ratfisch) wurden über einen Dreiwegehahn in einem Teflonbeutel (V = 10 l) entnommen. CO, CO_2 und O_2 wurden mit einem CO-Uras, einem CO_2-Uras und einem Oxytest direkt im Ausgang gemessen.

Als Leitwert für die Konzentration des Gasgemisches wurde CO genommen, da durch vorhergehende Versuche am Institut (RÜTZ) über CO-Konzentrationen und CO Hb-Bildung Angaben vorlagen. Als Versuchsbereich wurden CO-Konzentrationen zwischen 110 ppm und 380 ppm gewählt (mit Schwerpunkt zwischen 125 und 220 ppm). O_2, CO_2, CO, außerdem Raumtemperatur und Luftfeuchtigkeit wurden über einen Zehnpunktschreiber Polycomb (Hartmann und Braun) während der gesamten Versuchszeit mitgeschrieben.

Das Versuchstier lag so in der Begasungsvorrichtung, daß sich vor der Schnauze des Tieres die Öffnung eines Teflonschlauches befand, mit dem aus einer Gasflasche reiner O_2 der Atemluft beigemischt werden konnte. Der Sauerstoff wurde benutzt, um die Funktion der Elektrode zu überprüfen, nachdem sie im Gehirn der Ratte sich repolarisiert hatte. Ein sofortiges Ansprechen der Elektrode auf O_2-Gase bewies ihre Funktionstüchtigkeit.

2.3. CO Hb-Bestimmung im Blut

Der CO Hb-Gehalt des Blutes wurde nach der von ZORN (107) modifizierten Methode nach ROSSMANN bestimmt.
Eine Glassammelröhre mit genau bekanntem Volumen wird mit einer Vakuumpumpe (10^{-5} Torr) evakuiert.
Mit einer Duopette wird 1 ml des CO-haltigen Blutes eingeschleust. Mit 10 ml Aqua dest wird nachgespült. Anschließend werden 7 ml einer Lösung aus Kaliumferricyanid und Saponin in H_2O und 7 ml einer Milchsäurelösung eingebracht. Durch das Saponin werden die Erythrocyten hämolysiert, das Kaliumferricyanid oxydiert das gesamte Hämoglobin (Fe^{III}) zu Hämoglobin (Fe^{II}) und setzt das CO aus dem CO Hb frei. Durch reines N_2 wird dann der Druckausgleich vorgenommen. An einem Stutzen der Glassammelröhre wird ein mit Na Cl gefülltes Niveaugefäß angeschlossen. Die Salzlösung, die selbst kein CO aufnehmen kann, treibt das zu analysierende Gas aus der Sammelröhre über einen Teflonschlauch um die Meßküvette eines Infrarot-Gas-Analysators (CO-Uras). Die CO-Konzentration wird am Uras in ppm abgelesen.
Zur Berechnung der CO-Sättigung des Blutes in % CO Hb muß noch der Hb-Gehalt des Blutes bestimmt werden. Er wurde spektrophotometrisch als Cyanhämoglobin bestimmt.

Für den CO Hb-Gehalt in % ergibt sich dann:

$$CO\ Hb = \frac{10\,000 \cdot K \cdot V \cdot \frac{c}{b}}{k \cdot h}$$

mit K = Korrekturfaktor für Luftdruck und Temperatur
V = Volumen der Gasmaus minus Volumina der eingegebenen Blutmenge und Reagenzien in ml
c = CO-Konzentration, gemessen mit dem Uras, in Vol%
b = eingegebene Blutmenge in ml
k = die maximale CO-Kapazität des Hämoglobin (1,34 ml/g Hb)
h = die Hb-Konzentration des Blutes in g% Hb

2.4. Histologische Aufarbeitung

Zur Darstellung des Einstichkanals der Elektrode wurde die Fixation des Gehirns mit der Elektrode in situ vorgenommen.

Der Thorax wurde eröffnet und kardial 2-3 ml Blut entnommen. Dann wurde zur Transfusionsfixation des Gehirns die Aorta descendens abgeklemmt. Eine Knopfkanüle wurde durch den linken Ventrikel in die Aorta vorgeschoben und fixiert. Durch die Kanüle wurde 4% Formollösung infundiert. Wenn das Gehirn nach ca. 1 Stunde genügend durchfixiert war, wurde die Kalotte vorsichtig abgetragen und das Gehirn entnommen.

Nach der Fixierung wurde das Gehirn in Paraffin eingebettet und zur Lokalisation des Einstichkanals und der Elektroden spitze mit einer Schnittdicke von 10 µm seriengeschnitten.

Die Präparate wurden teils mit Hämatoxylin-Eosin, teils nach NISSL gefärbt.

3. Ergebnisse

62 Versuche wurden durchgeführt. Die Numerierung in den Tabellen entspricht der laufenden Versuchsnummer. 37 Versuche mußten vor Beginn der Exposition abgebrochen werden. 5 Leerversuche wurden durchgeführt.
21 männliche und weibliche Tiere unterschiedlichen Gewichts wurden exponiert. Die CO-Konzentration der Kfz-Gasgemische lag bei 20 Versuchen zwischen 110 und 290 ppm, bei einem Versuch bei 380 ppm. Die Kohlenwasserstoffkonzentration lag zwischen 12 und 81 ppm, die Konzentration der Stickoxide zwischen nicht nachweisbar (Versuche 52 bis 55) und 3 ppm.

Die Expositionsdauer lag zwischen 60 und 780 min.
Die Elektrodeneinstichstelle wurde nach der Einteilung der Cortexoberfläche von KRIEG (65) bestimmt. Da die Kalotte immer an ähnlicher Stelle auf halber Strecke zwischen Coronar- und Lambdanaht und etwa 2 mm lateral der Sagitalnaht eröffnet wurde, lagen die Einstichstellen oberflächlich in einem relativ umschriebenen Bezirk des Cortex. Zur Bestimmung der histologischen Strukturen der Meßstelle wurde die Arbeit von GURDIJAN (52) verwendet.
Die Versuche lassen sich nach dem Verlauf der pO_2-Kurve und der histologischen Lokalisation der Elektrodenspitze in zwei Gruppen einteilen:

3.1. Versuche mit Anstieg und Abfall des pO_2. Bei der histologischen Aufarbeitung stellte sich heraus, daß die Meßspitze sich in grauer Substanz befunden hatte.

3.2. Versuche ohne Anstieg des pO_2, Lokalisation der Elektrodenspitze in weißer Substanz.

3.1. Versuche mit Anstieg und Abfall des pO_2

Die Ergebnisse der ersten Gruppe sind in Tabelle 2 zusammengefaßt. Bei 11 Versuchen ergab sich ein Anstieg des pO_2 zwischen 2 mm Hg und 32 mm Hg. Die Meßspitze liegt 7 mal in verschiedenen Schichten der Rinde, 2 mal in der Fascia dentata und 1 mal im Nucleus caudatus. Bei 9 Versuchen beginnt der Anstieg 10 bis 15 min nach Einschalten der Gaspumpen. Der pO_2 reagiert also rasch auf die Einatmung der Kfz-Abgasgemische. Bei 2 Versuchen ist der Anstieg des pO_2 so allmählich, daß ein Beginn auf der Kurve nicht festzulegen ist.
Das Maximum des pO_2 wird nach 30 bis 570 min erreicht. Die Dauer der Exposition beträgt 130 bis 780 min.
Die verschiedenen Konzentrationen an CO und CnHm zeigen keine auffällig verschiedene Wirkungstendenz auf das Verhalten des pO_2.
Die pO_2-Anstiegstendenz ist unabhängig von den Änderungen der Puls- und Atemfrequenz. Änderungen des pO_2 auf Grund von Pulsfrequenz und/oder Atemfrequenzänderungen sind der pO_2-Anstiegskurve überlagert. Die pO_2-Änderungen, die auf Änderungen der Puls- und Atemfrequenzänderungen zurückzuführen sind, betragen maximal 1-3 mm Hg. Puls- und Atemfrequenz zeigen im Lauf der Versuche bei Zunahme des COHb außer bei Änderung der Narkosetiefe (siehe 3.4.3.) keinen Anstieg.

3.11. Eingehendere Beschreibung der wesentlichen Versuche dieser Gruppe

Bei den Versuchen 24 und 33 liegt die Meßspitze in der Fascia dentata. Bei beiden Versuchen stellt sich das Maximum des pO_2 rasch nach 30 bzw. 60 min ein. Es folgt ein ebenso rascher Abfall des pO_2 unter den Ausgangswert. Der Anstieg in Prozent des Ausgangswertes beträgt nur 28 bzw. 15%.

Bei Versuch 54 wird das Maximum ebenfalls früh nach 70 min erreicht. Der Anstieg des pO_2 beträgt 10% des Ausgangswertes. Die Meßspitze befindet sich in der Schicht VI des Cortex in unmittelbarer Nähe des Corpus callosum, einer sehr faserreichen Schicht.

Versuch 15 (siehe Abbildung 3)
Die Elektrode reagierte sehr stark auf die O_2-Probe. Bei der Probe steigt der pO_2 rasch um 15 mm Hg, während der Puls um 15/min und die Atemfrequenz um 8/min zurückgeht. Anschließend regelt sich der pO_2 bei Atmung von Luft bei 47 mm Hg ein und Puls- und Atemfrequenz steigen wieder auf den Ausgangswert an. Nachdem der pO_2 40 min lang linear verläuft, - bei konstanter Atemfrequenz von 22/min, fallendem Puls (von 240 auf 200/min) - beginnt die Zufuhr von Kfz-Gasgemisch. Nach 20 min beginnt der Anstieg des pO_2 bei konstanter Atemfrequenz (22/min) und weiter fallendem Puls (von 195 auf 180/min. 100 min nach Expositionsbeginn erreicht der pO_2 mit 68 mm Hg sein Maximum, die Atmung ist konstant geblieben (22-24/min), der Puls ist weiter gefallen (auf 150/min). Dann beginnt der Abfall des pO_2. 230 min nach Expositionsbeginn ist der pO_2 auf 59 mm Hg gefallen, die Atemfrequenz liegt konstant bei 22-24/min. Der Puls ist auf 100/min weiter gefallen.

Versuch 55 (siehe Abbildung 4)

Beim O_2-Test schnelle Reaktion des pO_2 und der Pulsfrequenz, keine erkennbare Reaktion der Atemfrequenz. Sowohl vor als auch während der Exposition zeigt die pO_2-Kurve rhythmische Schwankungen des pO_2 (siehe auch 3.4.). Dabei sind drei Rhythmen verschiedener Frequenz und Amplitude übereinander gelagert. Eine langwellige pO_2-Änderung von der Frequenz 1-2/h mit einer Amplitude von 1-2 mmHg wird von einem Rhythmus von 10-20/h mit einer Amplitude von ebenfalls 1-2 mm Hg, dieser wiederum von einem schnellen Rhythmus (2-4/min, ca. 0,3 mm Hg) überlagert.

Nachdem die Elektrode 20 min linar bei 1 mm Hg pO_2 anzeigt, bei konstanter Atemfrequenz (20/min) und leicht fallender Pulsfrequenz (von 190 auf 175/min), beginnt die Exposition. 13 min später steigt der pO_2 bei konstanter Atemfrequenz und weiter leicht fallendem Puls. 260 min nach Expositionsbeginn erreicht der pO_2 mit 11 mm Hg sein Maximum. Die Atemfrequenz ist um 3/min auf 25/min gestiegen, der Puls weiter auf 140/min gefallen. Anschließend fällt der pO_2 bis zum Versuchsende nach 490 min wellenförmig auf 4 mm Hg ab, dabei bleiben Puls- und Atemfrequenz über die ganze Zeit konstant.

3.2. Versuche ohne Anstieg des pO_2

Die Ergebnisse der Gruppe sind in Tabelle 3 zusammengestellt. Bei 10 Versuchen ergibt sich nach der Exposition kein Anstieg des pO_2. Bei der histologischen Aufarbeitung fiel auf, daß die Meßspitze sich immer in Fasergebieten befunden hatte.
Die pO_2-Werte bei Atmung von Normalluft liegen gehäuft bei niedrigen Werten um 3-8 mm Hg.
Bei 8 Versuchen beginnt der Abfall des pO_2 10-15 min nach Beginn der Exposition.
Bei zwei Versuchen (29 und 45) setzt der Abfall erst später ein (nach 60 bzw. 120 min). Bei beiden Versuchen befindet sich die Meßspitze im Fasergebiet des Alveus hippocampi.
Bei allen Versuchen (außer Versuch 44) fällt der pO_2 kontinuierlich ab. Die pO_2-Kurve ist ruhiger als bei den Messungen in der grauen Substanz. Mittelfrequente pO_2-Schwankungen werden außer in Versuch 44 nicht beobachtet; hochfrequente pO_2-Schwankungen sind selten.
Die verschiedenen Konzentrationen an CO und CH zeigen keine auffällig verschiedene Wirkung auf die Geschwindigkeit des pO_2-Abfalls (siehe Tabelle). Die Abfallstentenz ist unabhängig von Puls- und Atemfrequenzänderungen (außer in Versuch 44, siehe unten).

3.21. Eingehendere Beschreibung der wesentlichen Versuche dieser Gruppe

Die Gruppe der Versuche mit der Lokalisation der Elektrodenspitze im Corpus callosum zeigt ein sehr einheitliches Bild. Die Versuche 29 und 45 im Alveus hippocampi unterscheiden sich im Versuchsverlauf von dieser Gruppe. Der Abfall des pO_2 setzt in Versuch 29 nach einem kurzzeitigen Anstieg von 1 mm Hg 60 min nach Expositionsbeginn ein. Bei Versuch 45 setzt der Abfall nach einem linearen pO_2-Verlauf erst 120 min nach Expositionsbeginn ein.

Versuch 40 (siehe Abbildung 5)
O_2-Test mit deutlichem pO_2-Anstieg, Puls- und Atemfrequenzabfall. Nach Beginn der Exposition kommt es zu einem kontinuierlichen Abfall des pO_2, Puls- und Atemfrequenz bleiben konstant. 40 min nach Expositionsbeginn beginnt ein deutlicher Anstieg der Pulsfrequenz, der anzeigt, daß das Versuchstier aus der Narkose erwacht. Die Atemfrequenz bleibt konstant, der pO_2 zeigt einen geringfügigen Anstieg um 0,5 mm Hg. Dem Tier werden 0,1 ml Nembutal i.m. nachgespritzt. Während des folgenden Abfalls der Pulsfrequenz bei konstanter Atemfrequenz fällt der pO_2 weiter ab. Der pO_2 hat also während der Exposition fallende Tendenz mit kurzfristiger Überlagerung eines geringen pO_2-Anstiegs auf Grund der nachlassenden Narkosewirkung.

Versuch 44 (siehe Abbildung 6)
Bei Versuch 44 befindet sich die Meßspitze in weißer Substanz in der Nähe eines Gefäßes. Der pO_2 bei Atmung von Luft liegt bei 37 mm Hg. Nach Expositionsbeginn erkennt man die fallende Tendenz des pO_2 bei verschiedenem Verhalten von Puls- und Atemfrequenz.
Zwischen 150 und 180 min fällt der pO_2 bei Verminderung der Narkosetiefe mit Anstieg von Puls- und Atemfrequenz.

Nachdem dem Tier 0,1 ml Nembutal nachgespritzt wurden, steigt der pO_2 über den Ausgangswert an, während Puls- und Atemfrequenz abnehmen. Anschließend kommt es bei weiterer Abnahme von Puls- und Atemfrequenz wieder zu einem Abfall des pO_2. Zwischen 300 und 400 min ist bei konstanter Puls- und Atemfrequenz ein kontinuierlicher pO_2-Abfall zu beobachten.

3.3. Versuche ohne Kfz-Abgasexposition

Zur Sicherung der Ergebnisse aus Gruppe 1 und 2 wurden 5 "Leer"-Versuche durchgeführt. Die Dauer der Versuche betrug 240 bis 270 min. Die Versuchstiere atmeten Raumluft mit konstantem Sauerstoffgehalt (siehe Tab. 1) bei sonst identischen Versuchsbedingungen.
Die Versuche zeigten Schwankungen de pO_2 im Gehirngewebe (siehe 4.4.) aber über die gesamte Versuchsdauer betrachtet weder steigende noch fallende Tendenz des pO_2.
Die Versuche ermöglichten außerdem allgemeine Beobachtungen über das Verhalten des pO_2 bei Verminderung und Zunahme der Narkosetiefe. Das Verhalten von Puls- und Atemfrequenz und deren Beziehung zum pO_2 unter Normalbedingungen konnte beobachtet werden (Abb. 7).
Diese Beziehungen wurden dann bei den Kfz-Expositionsversuchen in Rechnung gestellt (siehe Versuch 44).

3.4. Allgemeine Beobachtungen

1.) Drei verschiedene Arten von pO_2-Schwankungen wurden beobachtet. Der pO_2 im Gehirngewebe zeigt bei wenigen Versuchen mit und ohne Exposition langwellige pO_2-Schwankungen. Die Frequenz beträgt 1-2/h, die Amplitude 1-2 mm Hg. Die Schwankungen treten unabhängig von der Narkosetiefe und unabhängig von Puls- und Atemfrequenzänderungen auf.

Diesen langwelligen pO_2-Schwankungen sind vor allem bei Lokalisation der Elektrodenspitze in der Rinde (oder in weißer Substanz in Gefäßnähe, siehe Versuch 44) mittelwellige pO_2-Schwankungen mit einer Frequenz von 5-10/h und einer Amplitude von 1-5 mm Hg überlagert. Diesen pO_2-Schwankungen können keine Schwankungen in der Pulsfrequenz, aber möglicherweise (Versuch 49 und 55) Schwankungen in der Atemfrequenz zugeordnet werden.
Eine dritte Art von rhythmischen pO_2-Schwankungen konnte wieder vor allem bei der Lokalisation der Elektrodenspitze in der Rinde beobachtet werden. Die Frequenz dieser pO_2-Schwankungen betrug 2-3/min und die Amplitude 2-3 mm Hg. Diese pO_2-Schwankungen sind wiederum den mittelwelligen pO_2-Schwankungen überlagert.
Bei zwei Versuchen wurden atemsynchrone Schwankungen des pO_2 beobachtet. Es handelte sich um eine stark forcierte Atmung in Versuch 43, dabei traten pO_2-Schwankungen von 12 mm Hg auf. Gleichzeitig wurden starke Schwankungen in der Pulsfrequenz und eine Erniedrigung der Atemfrequenz beobachtet. Diese Periode atemsynchroner pO_2-Schwankungen dauerte 45 min. Danach wurde der Puls regelmäßig, die Amplitude der pO_2-Schwankungen verringerte sich auf 1-2 mm Hg und die Atemfrequenz stieg an. Bei Versuch 58 traten atemsynchrone pO_2-Schwankungen bei Schnappatmung auf. Die Frequenz betrug entsprechend der Atemfrequenz 14/min, die Amplitude 4 mm Hg.

2.) Bei allen Versuchen zeigte sich nach Erhöhen des pO_2 durch Zumischen von reinem Sauerstoff zur Atemluft ein schneller Anstieg des pO_2. Gleichzeitig nahmen Puls- und Atemfrequenz sofort ab.

3.) Änderungen des pO_2 traten bei Änderungen der Narkosetiefe auf (siehe Versuchsbeschreibung 40). Die Änderungen des pO_2 sind mit 1-2 mm Hg relativ unauffällig. Zur Beurteilung der

Narkosetiefe ist das Verhalten von Puls- und Atemfrequenz besser geeignet. Beim Aufwachen des Tieres aus der Narkose bzw. bei Verringerung der Narkosetiefe kommt es immer zu einem typischen Anstieg der Pulsfrequenz und einer genau parallel verlaufenden Steigerung der Atemfrequenz (siehe Abb. Versuch 44). Zwei entgegengesetzte pO_2-Änderungen wurden beobachtet. Bei einem Teil der Versuche sinkt der pO_2 um 1-2 mm Hg bei Anstieg der Puls- und ATemfrequenz, beim anderen Teil steigt der pO_2 um 1-2 mm Hg. Bei Verminderung der Narkosetiefe nimmt die Amplitude der pO_2-Schwankungen bei einzelnen Versuchen deutlich zu.

Diese verschiedenen Möglichkeiten einer Änderung des pO_2 wurden bei der Analyse der pO_2-Verläufe in den Kurven berücksichtigt. Dabei zeigte sich, daß auch bei Exposition der Tiere die unter 1. bis 3. beschriebenen pO_2-Schwankungen auftraten. Die Anstiegstendenz des pO_2 bei Versuchen in grauer Substanz und der Abfall des pO_2 in grauer und weißer Substanz ist von diesen Schwankungen jedoch unabhängig. Diese Schwankungen sind der Anstiegs- bzw. Abfallskurve nur überlagert.

4.) Puls- und Atemfrequenz zeigen keine Anstiegstendenz, auch nicht bei dem der CO-Hb Bildung folgenden pO_2-Abfall.

5.) Der Abfall des pO_2 (p/t) ist bei Versuchen in grauer und weißer Substanz in der gleichen Größenordnung (siehe Tabelle 2 und 3).

4. DISKUSSION

4.1 Diskussion der Methodik

Die Leerversuche ergaben einen konstanten pO_2 bei Atmung von Luft über fünf Stunden, d.h. Veränderungen des pO_2 durch elektrodenbedingte Meßfehler können ausgeschlossen werden.

Die Übertragbarkeit der pO_2-Eichkurve von der Eichflüssigkeit (Na Cl-Lösung) auf Gewebe wurde von CATER und SILVER (24, 25) untersucht. Sie kühlten Gewebe auf 0^o C ab, um den O_2-Verbrauch des Gewebes zu vermindern. Obwohl der O_2-Verbrauch durch diese Maßnahme nicht vollständig unterdrückt werden konnte, ergab sich bei schneller Perfusion des Gewebes eine befriedigende Übereinstimmung der Eichkurve in Gewebe und Eichlösung. WHALEN (102) fand gleiche Eichkurven und Strom-Spannungsplateaus in physiologischer Kochsalzlösung, 10% Albuminlösung und "nicht atmendem" Gehirngewebe mit extrem gesenktem Metabolismus.

Der Eigenverbrauch der Elektrode beträgt nach GRUNEWALD (51) bei einem Elektrodendurchmesser von 2,5 µ und einer Membrandicke, die größer ist als der Elektrodendurchmesser, nur 1% des mittleren pO_2.

Ein Niederschlag von Proteinen an der Elektrode, der bei offen-endenden Elektroden den Diffusionsstrom durch Änderung der Viskosität und der Diffusionskonstante des zu messenden Gewebes senkte (25), wurde durch das Anbringen einer Polystyrolmembran vermieden (25,93).

Nach CATER (25) sollen Schwefelverbindungen, die intrazellulär vorkommen, den Diffusionsstrom der Platinelektrode nach einigen Stunden verringern. Wir beobachten auch nach 13 Stunden Messung im Gewebe (Versuch 49) keine Veränderung der Nulleichung, ebenso wie RÜTZ in einer früheren Versuchsreihe (88).

Eine Zerstörung des Gewebes um die Meßspitze wird durch den geringen Durchmesser der Elektrodenspitze weitgehend vermieden (93). Die histologische Untersuchung der Meßstelle wies nur selten geringe Gewebesveränderungen auf. SILVER (92) beobachtete, daß die spontane Aktivität der Neurone in der Gegend der Elektrodenspitze über Stunden erhalten bleibt, was darauf hinweist, daß die Mikrostichelektrode keine wesentliche Veränderung der physiologischen Gewebe- und Zellbedingungen verursacht. Darüber hinaus ist nach AUKLAND (2) jedoch auch dann noch eine Messung möglich, wenn die Elektrodenspitze von einer Zone devitalisierten Gewebes umgeben wird. Der gemessene pO_2 entspricht dann dem pO_2 der Umgebung. Das devitalisierte Gewebe funktioniert wie die Diffusionsstrecke der Elektrodenmembran. Änderungen des pO_2 werden folglich nur verzögert registriert.

Bei der Bewertung der Versuchsergebnisse muß außer der Meßmethode auch die Wirkung der Narkose beachtet werden. Zur Anästhesie wurde Pentobarbital (Nembutal^R) verwendet. Bei den eigenen Versuchen (3.4.) wurden Änderungen des pO_2 im Gewebe bei Änderungen der Narkosetiefe beobachtet. Die Reaktion des pO_2 war uneinheitlich. Es kamen sowohl Anstieg des pO_2 um 1-2 mm Hg als auch Abfall um 1-2 mm Hg im Cortex vor. Die Auswirkungen der Narkose auf den pO_2 sind also geringfügig. Bei Nachlassen der Narkose kam es immer zum Anstieg der Atem- und Pulsfrequenz. In der Literatur finden sich Beobachtungen über die Wirkung der Barbituratnarkose auf verschiedene physiologische Parameter der Gehirnversorgung. Die Veränderungen der Atemfrequenz in unseren Versuchen entsprechen den Beobachtungen über die atemdepressorische Wirkung von Pentobarbital.

Durch Barbituratnarkose wird der Sauerstoffverbrauch des Gehirngewebes gesenkt (76). Gleichzeitig wird die Sauerstoffaufnahme proportional zur Tiefe der Narkose reduziert (78). Beide Betrachtungen zusammengenommen ergeben einen relativ konstanten pO_2 entsprechend unserer Ergebnisse.

Die regionale Durchblutung hängt stark von der Narkose ab (61, 69). Beim narkotisierten Tier werden die Areale des Cortex relativ gleichförmiger durchblutet. Beim unnarkotisierten Tier ergeben sich dagegen deutliche Variationen der lokalen Durchblutung (76). Diese Variationen der Durchblutung können als mögliche Ursachen der pO_2-Schwankungen (siehe 3.4.) und ihrer Änderung bei verschiedener Narkosetiefe betrachtet werden.
In der weißen Substanz nimmt die Durchblutung unter Narkose um 10% ab, im Cortex dagegen um 50% (63). Die Autoregulation bleibt erhalten (41). Die Effekte von Hypoxie sind bei wacher und narkotisierter Katze gleich (89). Unter Berücksichtigung der genannten Faktoren kann die Wirkung der Kfz-Gas-Exposition unter Narkose auf die Reaktion des cortialen pO_2 unter Normalbedingungen übertragen werden. Die Narkose kann zwar die Absolutwerte des pO_2 ändern, relative pO_2-Änderungen wie das von uns beobachtete Ansteigen und der Abfall des pO_2 bleiben jedoch auch unter Narkose erhalten.

4.2. Diskussion der allgemeinen Beobachtungen

Rhythmische pO_2-Änderungen im Cortex wurden beobachtet (4.4.). Sie lassen sich einteilen in langwellige pO_2-Schwankungen (1-2/h, ΔpO_2 1-2 mm Hg), mittelwellige (5-10/h, ΔpO_2 1-5 mm Hg) und kurzwellige (2-3/min, ΔpO_2 2-3 mm Hg).
In der Literatur finden sich verschiedene Beschreibungen rhythmischer pO_2-Schwankungen. BETZ (13) registriert mit einer Clark-Elektrode an der Cortexoberfläche rhythmische pO_2-Schwankungen mit einer Frequenz von 3/min. Die pO_2-Amplitude beträgt 9 mm Hg. Sie korrelieren deutlich mit einer rhythmischen corticalen Durchblutung. Er beobachtet außerdem über den ganzen Tag Änderungen der corticalen Durchblutung mit einer

Frequenz von 1-2/h, die die Ursache für die von uns gefundenen langwelligen pO_2-Änderungen sein können. LÜBBERS (73) findet häufig durchblutungspassive Schwankungen des pO_2 in der Größe von 1-2 mm Hg. SILVER (93) beschreibt drei Arten von pO_2-Schwankungen. Langsame rhythmische Schwankungen von wenigen mm Hg, die mit Änderungen des Kapillardurchmessers korreliert scheinen. Kleine schnelle Veränderungen, die nur in der Nachbarschaft von Arterien auftreten und die die gleiche Frequenz wie die Atmung haben. Plötzliche, manchmal große Schwankungen, die mit Kreislaufregelvorgängen wie beispielsweise RR-Abfällen verknüpft sind.
METZGER (79) findet mit der Mikroelektrode im Gehirngewebe bei kontinuierlicher Registrierung an manchen Punkten starke Schwankungen des pO_2. Die Schwankungen sind bei hohen pO_2-Ausgangswerten besonders stark. An anderen Meßpunkten beobachtet er dagegen nur geringe pO_2-Schwankungen. Diese Beobachtungen stimmen mit unseren Ergebnissen gut überein.
Unsere eigenen Beobachtungen haben ergeben, daß bei Lage der Meßpunkte in grauer Substanz, in der häufiger hohe pO_2-Werte gemessen wurden, häufiger pO_2-Schwankungen verschiedener Typen beobachtet werden. In weißer Substanz, in der gehäuft niedere pO_2-Werte gemessen wurden, sind diese Schwankungen dagegen seltener zu beobachten.

Zur Beurteilung der pO_2-Werte ist es weiterhin notwendig, die Sauerstoffdruckverteilung im Gehirn zu berücksichtigen. KROGH (66) hat erstmals die Kapillarisierung des Gehirns untersucht und ein Modell der Sauerstoffdruckfelder um die Kapillaren entwickelt. Von den Kapillaren aus wird der Sauerstoff durch Diffusion entlang einem Druckgradienten transportiert. KROGH nahm an, daß die Kapillaren parallel verlaufen. Vom arteriellen Ende mit einem O_2-Druck von 90-95 mm Hg fällt der Druck zum venösen Emde auf 30 mm Hg ab. Das die Kapillaren umgebende Sauerstoffdruckfeld hat die Form eines Zylinders. Am venösen

Ende der Zylinder ist bei parallel laufenden Kapillaren der O_2-Druck in der Vene mit 30 mm Hg so gering, daß bei einem Kapillarabstand von 50 - 60 µm nicht mehr das gesamte Gewebe zwischen den Kapillaren versorgt werden könnte. An diesen Stellen käme es schon unter physiologischen Bedingungen zu einer Hypoxie. DIEMER (32) entwickelte deshalb ein Modell der antiparallel durchströmten Kapillaren (Diemerscher Kegel), bei denen diese hypoxischen Zonen kleiner ausfallen. Die neueste Vorstellung ist schließlich das von GRUNEWALD (49) entwickelte Modell der asymmetrischen antiparallel angeordneten Kapillaren. Bei dieser Anordnung treten keine Sauerstoffdrucke unter 1 mm Hg mehr auf. LÜBBERS (75) sicherte die Existenz von Sauerstoffdruckfeldern durch Messungen mit der Mikroelektrode. Beim schrittweisen Einstechen (pro Schritt 10 µm) in das ZNS eines Meerschweinchens fand er alle Werte des pO_2 zwischen 90 und 1 mm Hg je nach Abstand von der Meßspitze von einer Kapillare. Er stellte ein pO_2-Histogramm auch für das Rattengehirn auf (76). Der Gipfel der Häufigkeiten liegt zwischen 16 und 20 Torr.

Bei der Auswertung unserer Versuche ergab sich der Hinweis, daß die Häufigkeitsverteilung der pO_2-Werte für graue und weiße Substanz verschieden ist (4.2.) In weißer Substanz wurden häufiger niedrige pO_2-Werte gemessen. Allerdings reicht die Zahl der gemessenen Werte für eine statistische Absicherung nicht aus. Ursachen für die Häufung niedriger pO_2-Werte lassen sich aus den anatomischen und physiologischen Unterschieden zwischen grauer und weißer Substanz ableiten:

1.) geringere Kapillardichte der weißen Substanz (71, 72). Der mittlere Kapillarabstand in grauer Substanz beträgt 40 µm, in der weißen 120µm (57).

2.) verschieden starke Durchblutung

Die Durchblutung der grauen Substanz wird mit 80-140 ml/100 g/min, die der weißen mit 20 ml/100 g/min angegeben (36). Außerdem ist die weiße Substanz homogen durchblutet, während in der grauen Substanz die Durchblutung starken Schwankungen unterworfen ist (38).
3.) verschieden großer Sauerstoffverbrauch
Die Sauerstoffaufnahme der grauen Substanz ist dreimal höher als die der weißen Substanz (76).
Die Cytochromoxidase zeigt im Corpus callosum die niedrigste Aktivität, im Cortex und im Cerebellum die höchste (100). Die Cytochromoxidaseaktivität ist in Neuronen achtzigmal höher als in Glia (86).

4.3. Zur Wirkung der Kfz-Abgase

Unsere Untersuchungen haben ergeben, daß bei der Begasung mit Kfz-Abgasen der pO_2 in Strukturen der grauen Substanz des Cortex ansteigt, in der weißen Substanz dagegen von Beginn an abfällt; Puls- und Atemfrequenz steigen nicht an.

Diese Ergebnisse stehen im Kontrast zu Untersuchungen, die vorher am selben Institut mit der gleichen Methode durchgeführt wurden. RÜTZ (88) begaste unter gleichen Bedingungen mit CO in Konzentrationen zwischen 80 und 800 ppm und fand in allen Versuchen einen Abfall des pO_2 an verschiedenen Stellen der Hirnrinde. Es ist also anzunehmen, daß durch die im Kfz-Abgas zusätzlich enthaltenen Kohlenwasserstoffe andere Reaktionen des Organismus hervorgerufen werden. Die Steigerung des pO_2 läßt sich theoretisch auf verschiedenen Einflüsse am O_2-Regelsystem zurückführen:
1.) steigender pO_2 bei steigender cerebraler Durchblutung
Die gesteigerte Durchblutung kann Folge einer gesteigerten Aktivität der Zellen des ZNS sein, oder Folge einer Vasodilatation ohne vorhergehende Aktivitätsänderung.

Nach CATER (25) bewirken Medikamente, die die cerebrale Durchblutung steigern, auch einen deutlichen Anstieg des pO_2. Nach AVIADO (3) wirken Kohlenwasserstoffe auf die Blutgefäße des großen und kleinen Kreislaufs. Eine gesteigerte cerebrale Durchblutung kann durch Abnahme des Strömungswiderstandes der cerebralen Gefäße zustande kommen. Die Widerstandsabnahme kann direkt (myogen) oder indirekt (nerval) bedingt sein. LASZT (68) findet bei Katzen nach 10 min Begasung mit Kfz-Abgas (CO-Konzentration 7,5%) einen Anstieg der cerebralen Durchblutung. Vergleichende Untersuchungen mit 3% CO ergaben nur eine geringe Durchflußsteigerung. Die starke Reaktion der Durchblutung kann also nicht auf eine hypoxämische Reaktion zurückgeführt werden, sondern ist ein Effekt der Kohlenwasserstoffe und übrigen Bestandteile im Kfz-Abgas. In in-vitro-Versuchen findet LASZT (68) einen direkten Einfluß auf die Gefäßmuskulatur isolierter Arterien des Rinds. Durch Kfz-Abgas, nicht dagegen durch CO nimmt die Kontraktilität der Gefäßmuskulatur der Rindergefäße um 37-47% ab (68). Die schnellere Reaktion im Vergleich zu unseren Versuchen läßt sich mit bedeutend höheren Konzentrationen an CO und Kohlenwasserstoffen hinreichend erklären.
Wie in unseren Versuchen finden LASZT bei der Katze und TRUHAUT (101) beim Kaninchen keinen Einfluß der Kfz-Abgase auf die Pulsfrequenz. Übereinstimmend geben beide an, daß der mittlere arterielle Druck nicht zunimmt, sondern eher geringfügig abnimmt. Die Atemfrequenz ist nach LASZT ebenfalls unverändert. Die gesteigerte cerebrale Durchblutung ist also nicht auf eine Steigerung des Herzminutenvolumens zurückzuführen, sondern ist nach LASZT ein Umverteilungsphänomen, da bei der Katze gleichzeitig die periphere Durchblutung (gemessen in der Aorta abdominalis) abnimmt. Die Kfz-Abgase bewirken im cerebralen Strombereich eine Verminderung des Gefäßwiderstandes, in der Peripherie eine Erhöhung.

Außer einem myogenen Angriffspunkt könnten die Kohlenwasserstoffe auch einen nervalen Angriffspunkt haben. Über die Bedeutung der nervalen Einflüsse auf die cerebrale Durchblutung herrscht nach LÜBBERS (76) noch Unklarheit. Sympathektomie führt zu einer Durchblutungssteigerung in der grauen Substanz um 44%, in der weißen um 25%. LASZT schließt aus der Unwirksamkeit von Adrenalin auf die Gefäßmuskulatur in-vitro in einer Gaslösung auf einen direkten myogenen Angriff der Kfz-Abgase. Nach TRUHAUT (101) führen Oktan, Isooktan und Benzindämpfe zu mehr oder weniger häufigen Ausschüttungen von Adrenalin mit momentanen Blutdrucksteigerungen. Der mittlere Blutdruck ändert sich kaum. Bei Auspuffgas kommt es trotz der Adrenalinausschüttung zu einer geringen Hypotension.
Diese Ergebnisse lassen den Schluß zu, daß eine Wirkung des Adrenalin auf den Blutdruck vermindert ist und daß die Kohlenwasserstoffe auf die Innervation der Gefäßmuskulatur Auswirkungen zeigen.
Über eine Durchblutungssteigerung auf Grund von pH-Änderungen (extra- oder intracellulär) oder $p_a CO_2$-Änderungen nach Kfz-Gasinhalation liegen keine Ergebnisse vor.
2.) Änderungen des pO_2 durch Einwirkung auf das Hämoglobin.
Die CO Hb-Bildung ist bei Kfz-Abgasen geringer als bei reinem CO (TRUHAUT, 101). Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors fanden wir bei vergleichbaren CO-Konzentrationen im Kfz-Abgas geringere CO Hb-Werte als RÜTZ (88) mit reinem CO.
Eine geringere bzw. langsamere CO Hb-Bildung kann auch den verschieden schnellen Abfall des pO_2 pro Zeiteinheit erklären. $\frac{\Delta p}{t}$ ist bei Begasung mit CO (RÜTZ) etwa um das 10-fache größer als bei Begasung mit Kfz-Abgas. Allerdings bleiben bei dieser Betrachtung die unterschiedlichen hämodynamischen Veränderungen und ihre Auswirkungen auf den pO_2 unberücksichtigt.

Auch eine Einwirkung der Kohlenwasserstoffe auf die O_2-Dissozationseigenschaften des Hb scheint möglich (81, 87).
3.) Anstieg des pO_2 durch geringeren O_2-Verbrauch.

PRZYBYLOWSKY (83) fand, daß nach 2-stündiger Begasung mit Autobenzindämpfen (310 mg/1) die histochemisch bestimmte Enzymaktivität der Atmungsfermente abgenommen hatte. Diese Wirkung entspricht dem verminderten O_2-Verbrauch bei einer Narkose (76). Es steht jedoch noch offen, ob eine ähnliche Wirkung bei niedrigen Cn Hm-Konzentrationen von wenigen ppm auftritt.
Für einzelne Substanzen wurden in-vitro-Tests durchgeführt. ZOLLNER (105) fand, daß Acrolein in Konzentrationen von 0,3 µmol/mg den Sauerstoffumsatz der Atmungsfermente der Mitochondrien hemmt. Die gleiche Wirkung hat Acetaldehyd in Konzentrationen von mmol und darunter (55), Äthanol in Konzentrationen von 2,5% (58), Benzo(a)pyren in Konzentrationen von 10 µg/ml (19, 103).
4.) Eine weitere Möglichkeit ist die Steigerung des pO_2 auf Grund einer gesteigerten Funktion des Cortex. (Über eine gesteigerte Durchblutung siehe Punkt 1). TRUHAUT (101) stellte nach Inhalation von Octan, Isooctan und Benzindämpfen eine deutliche Exitation durch Auftreten höherfrequenter Wellen im EEG fest. Durch CO allein kommt es zu einer Verlangsamung des EEG. Diese Beobachtung entspricht den Auswirkungen einer Hypoxie auf das EEG (41). Kfz-Abgasgemische, die nach TRUHAUT wie eine Mischung aus Octan, Isooctan und CO wirken, zeigen eine geringere EEG-Verlangsamung als CO.
Zusammenfassend läßt sich sagen, daß für die Wirkung der Kfz-Abgase auf den pO_2 mehrere Möglichkeiten gegeben sind.

Der zeitliche Verlauf der Kfz-Gaswirkung auf die graue Substanz in unseren Versuchen läßt sich in zwei Phasen einteilen. Der Anstieg des pO_2 unter der wahrscheinlich vorwiegenden cerebralen Durchblutungssteigerung als Ausdruck der gesteigerten Aktivität (Excitation) und/oder der direkten Wirkung der Kohlenwasserstoffe auf die Gefäßmuskulatur.

Der Abfall des pO_2 als Ausdruck einer zunehmenden CO Hb-Bildung durch verminderte O_2-Versorgung und zunehmende Blockierung der Atemfermente durch CO und Komponenten des Kohlenwasserstoffgemisches.
In der weißen Substanz kommt es im Gegensatz zur grauen Substanz sofort zu einem Abfall des pO_2. Auch hier ist der Abfall $\Delta p/t$ geringer als bei der Begasung mit reinem CO (88). Der Abfall des pO_2 tritt zum gleichen Zeitpunkt nach Begasungsbeginn ein wie der Anstieg in grauer Substanz. Danach läßt sich die Vermutung äußern, daß eine Umverteilung der Durchblutungsvolumina von der weißen in die graue Substanz stattfindet. Da sich in der grauen Substanz bedeutend mehr Kapillaren pro Volumen finden, kann es bei einer Erweiterung des Stromgebietes der grauen Substanz zu einem relativen Widerstandsabfall gegenüber der weißen Substanz und zu Verteilungsstörungen kommen (76).

Zwar läßt sich nach LÜBBERS (75) durch die von uns verwendete Meßanordnung der punktuellen Messung des pO_2 eine Hypoxie nicht direkt nachweisen, doch zeigen die fallenden Meßwerte in grauer und vor allem in weißer Substanz an, daß nach längerer Begasung mit Kfz-Abgasen die Tendenz zu hypoxischen Werten im Meßgebiet besteht.
Der Verlauf einer Intoxikation mit Kfz-Abgasgemischen in subtoxischen Konzentrationen ist deutlich anders als mit reinem CO in gleicher Konzentration.
Auch in Konzentrationen die der Größenordnung deutlich unter dem MAK-Wert von 500 ppm liegen, zeigen die Kohlenwasserstoffe im Kfz-Abgas deutliche Wirkungen auf den pO_2 des Rattengehirns.
Die Wirkungen einzelner Substanzen aus der Vielzahl der im Kfz-Abgas enthaltenen Kohlenwasserstoffen muß in Einzelversuchen geklärt werden. Dabei ist auch auf Addition und Kumulation zu achten, die SHUGAEV (91) in Tierversuchen mit toxischen Konzentrationen von Kohlenwasserstoffen fand.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Der Einfluß von Kraftfahrzeug-Abgasgemischen in subtoxischen Konzentrationen auf den Stoffwechsel verschiedener Areale des Zentralnervensystems der Ratte wurde untersucht. Als Leitgröße hierfür wurde polarographisch der Sauerstoffpartialdruck mit einer Platinmikroelektrode gemessen. Die Meßstellen wurden nach dem Versuch durch Serienschnitte des Zentralnervensystems lokalisiert. Gleichzeitig mit dem Sauerstoffpartialdruck wurden Puls-und Atemfrequenz gemessen.
Die Abgasgemische enthielten 110-380 ppm Kohlenmonoxid, 12-81 ppm Kohlenwasserstoffe und 0-3 ppm Stickoxide.
Die pO_2-Werte bei Atmung von Normalluft lagen in verschiedenen Strukturen des ZNS verschieden hoch. In grauer Substanz wurden häufiger Werte über 20 mm Hg gemessen, in weißer Substanz lagen die pO_2-Werte gehäuft zwischen 3 und 10 mm Hg.
Je nach Lokalisation der Meßspitze war die Reaktion des pO_2 auf die Kfz-Gasexposition verschieden.
Lag die Meßspitze in grauer Substanz, kam es unter Exposition zu einem Anstieg des pO_2 bis zu einem Maximum. Anschließend fiel der pO_2 zum Teil unter den Ausgangswert ab. Die Zeit bis zum Erreichen des Maximums betrug zwischen 30 und 570 Minuten, die Dauer der Exposition 130 bis 780 Minuten.
Lag die Meßspitze in weißer Substanz, kam es sofort nach Expositionsbeginn zu einem Abfall des pO_2.
Die möglichen Ursachen für die pO_2-Änderungen werden diskutiert.
Puls- und Atemfrequenz zeigten keine auf die Kfz-Gasexposition zu beziehende Änderung. Ein Anstieg, wie man ihn mit zunehmender CO-Hb Bildung erwarten könnte, bleibt aus.
Die Wirkung von Kfz-Abgasgemischen unterscheidet sich deutlich von der Wirkung reinen Kohlenmonoxids. CO bewirkt in allen Strukturen des Gehirns einen Abfall des pO_2.

Die Kohlenwasserstoffe, auf die die unterschiedliche Wirkung zurückzuführen ist, zeigen also schon in Konzentrationen, die deutlich unter dem MAK-Wert von 500 ppm liegen, folgende exakt meßbare Wirkung auf den pO_2 des Rattengehirns: Die lokale Hypoxie tritt in der weißen Substanz wie bei der alleinigen CO-Exposition sofort ein, während die pO_2-Veränderungen in grauer Substanz gegenüber reinem CO erst später eintreten.

LITERATURVERZEICHNIS

1. ABELES, F. B. and H. E. Heggestad
Ethylene:An urban air pollutant.
J. Air Pollut. Contr. Assoc., 23, 517-521 (1973)
2. AUKLAND, K.
Hydrogen polarography in measurement of local blood flow, theoretical and empirical basis.
Acta neurol. scand., 41 suppl. 14, 42-45 (1965)
3. AVIADO, D. M. and H. Salem
Acute effects of air pollutants on the lungs.
Arch. Environ. Health, 16, 903-907 (1968)
4. AYRES, S. M., H. S. Mueller, J. J. Gregory, S. Giannelli and J. L. Penny
Systemic and myocardial hemodynamic responses to relatively small concentrations of carboxyhemoglobin.
Arch. Environ. Health, 18, 699-709 (1969)
5. AYRES, S. M., S. Giannelli Jr., H. Mueller
Myocardial and systemic responses to carboxyhemoglobin.
Ann. NY Acad. Sci., 174, 268-293 (1970)
6. AYRES, S. M., S. Giannelli Jr., H. Mueller
Carboxyhemoglobin and the access to oxygen.
Arch. Environ. Health, 26, 8-15 (1973)
7. AYRES, S. M., R. Evans, D. Licht, J. Griesbach, F. Reimold, E. F. Ferrand, A. Criscitiello
Health effects of exposure to high concentrations of automotive emissions.
Arch. Environ. Health, 27, 168-178 (1973)
8. BAIN, W. H., A. M. Harper, Editors
Blood flow through organs and tissues.
Livingstone, Edinburgh 1968
9. BARTLETT, D.
Pathophysiology of exposure to low concentrations of carbon monoxide
Arch. Environ. Health, 16, 719-727 (1968)
10. BAUMGÄRTL, H.
Platinmikroelektroden zur Sauerstoff- und Wasserstoffdruckmessung im zellulären Bereich.
16. Ausstellungstagung für chem. Apparatewesen (ACHEMA) in Frankfurt/Main 17. 6. -24. 6. 1970
11. BAUMGÄRTL, H., D. W. Lübbers
Platinium needle electrode for polarographic measurement of oxygen and hydrogen.
In: Oxygen supply, hrsg. M. Kessler et al.
Urban und Schwarzenberg, München 1973

12. BETZ, E. und H. Hensel
Fortlaufende Registrierung der lokalen Durchblutung im Inneren des Gehirns.
Pflügers Arch. ges. Physiol., 274, 608-614 (1962)

13. BETZ, E.
Local heat clearance from the brain as a measure of blood flow in acute and chronic experiments.
Acta neurol. scand. 41 suppl. 14, 31-37 (1965)

14. BETZ, E., H. Oehmig und W. Wünneberg
Die Wirkung verschiedener Narkotika auf die lokale Gehirndurchblutung der Katze.
Z. Kreisl. Forsch., 54, 503-509 (1965)

15. BETZ, E.
Spontane Schwankungen der Gehirndurchblutung in Narkose und im Wachzustand.
Ärztl. Forsch., 21, 88-[illegible] (1967)

16. BICHER, H. I. and M. H. Knisely
Brain tissue reoxygenation time, demonstrated with a new ultramicro oxygen electrode.
J. Appl. Physiol., 28, 387-390 (1970)

17. BINGMANN, D.
PO_2 measurements with platinium microelectrodes in central nervous system
In: Oxygen supply, hrsg. M. Kessler et al.
Urban und Schwarzenberg, München 1973

18. BORBELY, F.
Toxikologische Aspekte der Automobilabgase.
Bull. d. Eidgenöss. Gesundheitsamtes 61, 291-302 (1970)

19. BOTTEX, C., R. Giordani, P. Deschaux and R. Fontanges
Action of air pollutants and polycyclic hydrocarbons on the respiration of fetal calf-kidney cell culture.
J. of the National Cancer Inst., 51, 1129-1133 (1973)

20. BRUIN, A. de,
Carboxyhemoglobin levels due to traffic exhaust.
Arch. Environ. Health, 15, 384-389 (1967)

21. BURGESS, D. W. and J. W. Bean
The effect of neural activity on local cerebral pO_2 and blood flow in the mammal.
In: Ross Russell, R. W.: Brain and blood flow.
Pitman, London 1971

22. BURGESS, W., L. DiBerardinis, F. E. Speizer
Exposure to automobile exhaust.
Arch. Environ. Health, 26, 325-329 (1973)

23. CATER, D. B. and C. M. Watson
Apparatus and technic for the quantitative measurement of oxygen tension in living tissue.
Proc. Roy. Soc. B 155, 256-276 (1959)

24. CATER, D. B. and I. A. Silver
Quantitative measurements of oxygen tension in normal tissues and in the tumours of patients before and after radiotherapy
Acta Radiol. (Stockholm) 53, 233-256 (1960)

25. CATER, D. B. and I. A. Silver
Microelectrodes and electrodes used in biology.
In: IVES, D. J. G. and G. J. Janz:
Reference electrodes, chapter 11, pp 464-523
Academic Press, New York 1961

26. CLARK, L. C.
Monitor and control of blood and tissue oxygen tension.
Trans. Amer. Soc. art. Org., 2, 41-46 (1956)

27. COLUCCI, A. V., D. I. Hammer, M. E. Williams et al.
Pollutant burdens and biological response.
Arch. Environ. Health, 27, 151-154 (1973)

28. CRAIGIE, E. H.
The vascularity of the cerebral cortex of the albino rat.
J. Comp. Neurol., 33, 193-212 (1921)

29. DANNEEL, H.
Über den durch diffundierende Gase hervorgerufenen Reststrom.
Z. Elektrochem. 4, 227-233 (1897/98)

30. DAVIES, P. W. and F. Brink
Microelectrodes for measuring local oxygen tension in animal tissue.
Rev. Scient. Instrum., 13, 524-533 (1942)

31. DAVIS, T. R. A., S. P. Battista and C. J. Kensler
Mechanism of respiratory effects during exposure of guinea pigs to irritants.
Arch. Environ. Health, 15, 412-419 (1967)

32. DIEMER, K.
Über die Sauerstoffdiffusion im Gehirn.
I. Mitteilung: Räumliche Vorstellung und Berechnung der Sauerstoffdiffusion.
Pflügers Arch. ges. Physiol., 285, 99-108 (1965)

33. DIEMER, K.
Über die Sauerstoffdiffusion im Gehirn.
II. Mitteilung: Die Sauerstoffdiffusion bei O_2-Mangelzuständen.
Pflügers Arch. ges. Physiol., 285, 109-118 (1965)

34. DOUGLAS, J. S., P. Ridgway and M. W. Dennis
Histamine release by air pollutants.
Arch. Environ. Health 18, 627-631 (1969)

35. EGGERTSEN, F. T. and F. N. Nelsen
Gas chromatographic analysis of engine exhaust and atmosphere.
Anal. Chem., 30, 1040-1043 (1958)

36. ERDMANN, W. und H. P. Vogel
Sauerstoffversorgung des Gehirns.
Dtsch. Ärztebl., 8, 481-486 (1973)

37. FIESCHI, C,, L. Bozzao and A, Agnoli
Regional clearance of hydrogen as a measure of cerebral blood flow.
Acta neurol. scand. 41 suppl. 1446-51 (1965)

38. FIESCHI, C., G. Isaacs and S. S. Kety
On the question of heterogeneity of the local blood flow in the grey matter of the brain.
In: Bain, W. H. und A. M. Harper, ed.: Blood flow through organs and tissues.
Livingston, Edinburgh 1968

39. FLOHR, H. -W., M. Brock, R. Christ, R. Heipertz and W. Pöll
Arterial pCO_2 and blood flow in different parts of the central nervous system of the anesthetized cat.
In: Cerebral blood flow. Ed. by M. Brock, C. Fieschi et al.
Berlin, Springer, 1969

40. FORSTER, R. E.
CO and the partial pressure of O_2 in tissue.
Ann. NY Acad. Sci., 174, 233-241 (1970)

41. FREEMAN, J., D. H. Ingvar
Elimination by hypoxia of cerebral blood flow autoregulation and EEG relationship.
Exp. Brain Res., 5, 61-71 (1968)

42. GÄNSHIRT, H.
Die Sauerstoffversorgung des Gehirns und ihre Störung bei der Liquordrucksteigerung und beim Hirnödem.
Springer, Berlin 1957

43. GÄNSHIRT, H.
Der Hirnkreislauf.
Stuttgart, Thieme 1972

44. GLEICHMANN, U., D. W. Lübbers
Die Messung des Sauerstoffdruckes in Gasen und Flüssigkeiten mit der Platinelektrode unter besonderer Berücksichtigung der Messung im Blut.
Pflügers Arch. ges. Physiol., 271, 431-455 (1960)

45. GOLDSMITH, J. R. and L. H. Rogers
Health hazards of automobile exhaust.
Public health reports 74, 551-558 (1959)

46. GROLL-KNAPP, E., H. Wagner, H. Hauck und M. Heider
Auswirkungen geringer CO-Konzentrationen auf Vigilanz und computeranalysierte Hirnpotentiale.
Staub, Reinhaltung der Luft, S185-188.
CO-Kolloquium der VDI Kommission 1971 Düsseldorf

47. GROTE, J., H. Kreuscher, R. Schubert and H. J. Russ
Investigations on the influence of paO_2 and $paCO_2$ on the regulation of cerebral blood flow in dogs.
In: Brain blood flow, ed. by Ross Russell, R. W.
London, Pitman 1971

48. GRUDEN, D.
Veränderungen und Grenzwerte der Abgasemission im 4-Takt-Fahrzeug-Ottomotor und Wege zur Verringerung des Abgasgeruchs.
Verband der wissenschaftl. Gesllschaft Österreichs
Wien 1973

49. GRUNEWALD, W.
Theoretical analysis of the oxygen supply in tissue.
In: Oxygen transport in blood and tissue, ed. by D. W. Lübbers, U. C. Luft, G. Thews, E. Witzleb.
Stuttgart, Thieme 1968

50. GRUNEWALD, W.
Die Beeinflussung der pO_2-Verteilung im Gewebe durch die pO_2-Messung mit der Pt-Elektrode.
Pflügers Arch. ges. Physiol., 312, R 144-145 (1969)

51. GRUNEWALD, W.
Diffusionsfehler und Eigenverbrauch der Pt-Elektrode bei pO_2-Messungen im steady state.
Pflügers Arch. ges. Physiol., 320, 24-44 (1970)

52. GURDIJAN, E. S.
The diencephalon of the albino rat. Studies on the brain of the rat no. 2
J. Comp. Neurol., 43, 14-113 (1927)

53. HARPER, A. M. and R. A. Bell
The effect of metabolic acidosis and alkalosis on the blood flow through the cerebral cortex.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 26, 341-344 (1963)

54. HÄGGENDAL, E.
Blood flow autoregulation of the cerebral grey matter with comments on its mechanism.
Acta neurol. scand. 41 suppl. 14, 104-109 (1965)

55. HASSINEN, J. E., M. H. A. Härkönen and R. H. Ylikahri
Metabolic effects of acetaldehyd in the intakt rat brain cortex and its subcellular fractions.
Brain Research 70, 301-312 (1974)

56. HEYROVSKY, J. und P. Zuman
Polarographie, theoretische Grundlagen, praktische Ausführung und Anwendung der Elektrolyse mit der tropfenden Quecksilberelektrode.
Wien, Springer 1941
Reprinted Edwards Brothers, Ann Harbor, Mich. 1944

57. HORSTMANN, E.
Abstand und Durchmesser der Kapillaren im Zentralnervensystem verschiedener Wirbeltierklassen.
In: Structure and function of the cerebral cortex. Ed. by D. B. Tower, J. P. Schade
Elsevier, Amsterdam 1960

58. HULTBORN, R. and J. Jarlstedt
Effect of ethanol on the oxygen consumption of cerebral cortex, cerebellar cortex and liver homogenates.
J. Neuropathol., Exp. Neurol. 33, 107-112 (1974)

59. INCH, W. R.
Problems associated with the use of the exposed platinium electrode for measuring oxygen tension in vivo.
Canad. J, Biochem. 36, 1009-1021 (1958)

60. INGVAR, D. H. and N. A. Lassen
Regional blood flow of the cerebral cortex determined by krypton^{85}.
Acta physiol. scand. 54, 325-338 (1962)

61. INGVAR, D. H., M. Baldy-Moulinier, I. Sulg and S. Hörman
Regional cerebral blood flow related to EEG.
Acta neurol. scand. 41, suppl. 14, 179-182 (1965)

62. KAMENS, R. M. and A. C. Stern
Methane in air quality and automobile exhaust emission standarts.
J. Air Pollut. Control Assoc. 23, 592-596 (1973)

63. KETY, S. S.
Regional circulation of the brain under physiological conditions-possible relationship to selective vulnerability.
In: Selective vulnerability of the brain in hypoxemia.
Ed. by J. P. Schadé, Oxford 1963

64. KOLTHOFF, I. M., J. J. Lingane
Polarography
Interscience, New York 1952

65. KRIEG, W. J. S.
Connections of the cerebral cortex. I. The albino rat.
J. Comp. Neurol. 84, 278-323 (1946)

66. KROGH, A.
Anatomie und Physiologie der Kapillaren.
Berlin, Springer 1929

67. LANGE, G., G. Klein und M. Zimmer
Gefährdung der Gesundheit durch Abgase.
Internist 14, 191-195 (1973)

68. LASZT, L. und R. Schaad
Experimentelle Untersuchungen in vivo und in vitro über die Wirkung von Autoabgasen und Kohlenmonoxid auf den Kreislauf von Säugetieren.
Basic Research in Cardiology 68, 380-394 (1973)

69. LEATHERMAN, N. E. and J. W. Bean
Continous recording of regional changes in brain blood flow by a probe.
J. Appl. Physiol. 23, 585-588 (1963)

70. LEICHTWEISS, H. P., D. W. Lübbers, Ch. Weiss, H. Baumgärtl and W. Reschke
The oxygen supply of the rat kidney: Measurements of intrarenal pO_2.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 309, 328-349 (1969)

71. LIERSE, W.
Die Kapillardichte im Wirbeltiergehirn.
Acta anat. 54, 1-31 (1963)

72. LIERSE, W. and E. Horstmann
Quantitative anatomy of the cerebral vascular bed with especial emphasis on homogeneity and inhomogeneity in small parts of gray and white matter.
Acta neurol. scand. 41 suppl. 14, 15-19 (1965)

73. LÜBBERS, D. W., E. Betz, H. Fabel und K. Kunze
Mittlerer Sauerstoffdruck, Durchblutung und lokaler Gewebsstoffwechsel an der Großhirnrinde der narkotisierten Katze.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 278, 84 (1963)

74. LÜBBERS, D. W.
Methods of measuring oxygen tensions of blood and organ surfaces.
In: A symposion on oxygen measurements in blood and tissues.
Ed. by J. P. Payne and D. W. Hill
London, Churchill 1966

75. LÜBBERS, D. W.
The oxygen pressure field of the brain and its significance for the normal and critical oxygen supply of the brain.
In: Oxygen transport in blood and tissue. Ed.: D. W. Lübbers, U. C. Luft, G. Thews and E. Witzleb.
Stuttgart, Thieme 1968

76. LÜBBERS, D. W.
Physiologie der Gehirndurchblutung.
In: Der Hirnkreislauf von H. Gänshirt
Stuttgart, Thieme 1972

77. MALORNY, G.
Allgemeiner Überblick über die Wirkung von Kohlenmonoxid auf den Menschen.
In:Kohlenmonoxid-Kolloquium der VDI-Kommission Reinhaltung der Luft.
VDI-Berichte 180, 47-58 (1972)

78. McDOWALL, D. G. and A. M. Harper
Blood flow and oxygen uptake of the cerebral cortex of the dog during anaesthesia with different volatile agents.
Acta neurol. scand. 41 suppl. 14, 146-151 (1965)

79. METZGER, H., W. Erdmann, and J. Heidenreich
Local H_2-clearance and pO_2-measurements in microareas of the brain tissue in rats.
In: Cerebral blood flow. Ed. by M. Brock, C. Fieschi, D. H. Ingvar, N. A. Lassen, K. Schürmann.
Berlin, Springer1969

80. MURPHY, S. D.
A review of effects on animals of auto exhaust and some of its components.
J. Air Pollut. Control Assoc. 14, 303-308 (1964)

81. PENNINGTON, K. and R. Fuerst
Biochemical and morphological effects of various gases on rabbit erythrocytes.
Arch. Environ. Health 22, 476-481 (1971)

82. PLATTEBORSE, R., and S. Reuse-Blom
Simultaneous microcirculation cinematography of different superficial vascular beds: The cerebral cortex and the ear of the rabbit.
Acta Cardiol., Suppl. XIX S. 247-250 (1974)

83. PRZYBYLOWSKI, J.
Einige Aspekte der Pathogenese der experimentellen akuten Vergiftung mit Autobenzindämpfen (Bleibenzin 78)
Int. Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg. 25, 219-231 (1969)

84. QUANDT, J.
Die zerebralen Durchblutungsstörungen des Erwachsenenalters. Ihre Grundlagen und Klinik.
Stuttgart, F. K. Schattauer-Verlag 1969

85. RAMSEY, J. M.
The time course of hematological response to experimental exposures of carbon monoxide.
Arch. Environ. Health 18, 323-329 (1969)

86. RIDGE, J. W.
The distribution of cytochrome-oxydase activity in rabbit brain.
Biochem. J. 102, 612-6 (1967)

87. RIGGS, A.
Functional properties of hemoglobins.
Physiol. Rev. 45, 619-673 (1965)

88. RÜTZ, S.
Die Sauerstoffversorgung des Hirngewebes unter Kohlenmonoxideinfluß.
Inaugural Dissertation, Tübingen 1974

89. SCHMAHL, F. W.
Effects of anesthetics on regional cerebral blood flow and the regional content of some metabolites of the brain cortex of the cat.
Acta neurol. scand. 41 suppl. 14, 156-159 (1965)

90. SCHULTE, J. H.
Effectsof mild CO intoxication.
Arch. Environ. Health 7, 524-530 (1963)

91. SHUGAEV, B. B.
Concentrations of hydrocarbons in tissues as a measure of toxicity.
Arch. Environ. Health 18, 878-882 (1969)

92. SILVER, I. A.
A simple micro-cathode for measuring pO_2 in gas or fluid.
Med. Electron. Biol. Engng. 1, 547-551 (1963)

93. SILVER, I. A.
Some observations on the cerebral cortex with an ultramicro membrane-covered oxygen electrode.
Med. Electron. Biol. Engn. 3, 377-387 (1965)

94. SPECKMANN, E. -J-
Fortlaufende Registrierung des Sauerstoffdruckes an der Hirnrinde der Ratte.
Aus:Beckman Report 4, 3-5 (1967)

95. Speckmann, E. -J., H. Caspers
Messung des Sauerstoffdruckes mit Platinmikroelektroden im Zentralnervensystem.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 318, 78-84 (1970)

96. SPROULE, B. J., W. F. Miller, J. Cushing and E. Chapman
An improved polarographic method for measuring oxygen tension in whole blood.
J. appl. Physiol. 11, 365-370 (1957)

97. STRESEMANN, E.
Die medizinisch-biologische Bedeutung von Kraftfahrzeug-Abgasen.
Staub-Reinhalt. Luft 29, 227-231 (1969)

98. Stupfel, M., F. Romary, M. Magnier et J. Polianski
Toxicité aiguë comparée, chez la souris mâle et femelle, de quelques polluants atmosphériques : gaz d'échappement de moteur d'automobile, oxydes d'azotes, anhydride sulfureux, ozone, ammoniac et gaz carbonique.
C. R. d S. de la Société de Biologie 165, 1869-1872 (1971)

99. STUPFEL, M, , M. Magnier, F. Romary, M. -E. Tran, J. -P. Moutet
Lifelong exposure of SPF rats to automotive exhaust gas.
Arch. Environ. Health 26, 264-269 (1973)

100. TOLANI, A. J., G. P. Talwar
Differential metabolism of various brain regions.
Biochem. J. 88, 357-3 (1963)

101. TRUHAUT, R., C. Boudène, J. -M. Jouany, F. Tabuteau et A. Bouant
Modification de la toxicité aiguë de l'oxide de carbone chez le lapin par la présence d'hydrocarbures aliphatiques.
J. Eur. Tox. 1, 36-41 (1973)

102. WHALEN, W. J., J. Riley, and P. Nair
A microelectrode for measuring intracellular pO_2.
J. appl. Physiol. 23, 798-801 (1967)

103. WILK, M. und E. L. Wynder
Über die Wirkung polycyclischer, aromatischer Kohlenwasserstoffe auf isolierte Mitochondrien der Mäuseleber.
Z. Naturforschg. 21 b, 161-166 (1966)

104. WODICK, R.
Compensation of measuring errors produced by finite response time in polarographic measurements with electrodes sensitive to oxygen and hydrogen.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 336, 327-344 (1972)

105. ZOLLNER, H.
Inhibition of some mitochondrial functions by acrolein and methylvinylketone.
Biochem. pharmakol. 22, 1171-1178 (1973)

106, ZORN, H.
Nachweis von CO zur Diagnostik der CO-Vergiftung.
Dtsch. med. Wschr. 34, 1692-1695 (1969)

107. ZORN, H.
Gasanalytische Mikrobestimmung des CO-Gehaltes.
In : PETERS, Th, Hrsg.
Anleitungen für Kohlenoxid-Hämoglobinbestimmungen.
Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin Heft 5
Frankfurt/Main 1970

108. ZORN, H.
Die Lernfähigkeit für bedingte Reflexe bei Wistarratten unter intermittierender Einwirkung niedriger CO-Konzentrationen.
Staub, Reinhaltung der Luft, CO-Kolloquium der VDI-Kommission, Düsseldorf 1971, Teil2, S. 161-163

109. ZORN, H.

Luftverunreinigung durch Kohlenmonoxid.

. Sonderdruck Deutsches Ärzteblatt 4, 232 - 238 (1974)

ANHANG

TABELLEN UND ABBILDUNGEN

TABELLE 1 Übersicht über sämtliche Versuche

Versuch Nr.	15	19	22	24	29	30	33	38	39	40	41	43	44
Gewicht/Geschlecht	300	390	260	440	320	390	390	400	340	320	300	320	310
Gaskonz. O_2 in %	19	18,5	19	18	20	20	20	19,5	20	20	20	20	20
CO_2 in %	0,4	0,55	0,45	0,35	0,3	0,4	0,3	0,3	0,4	0,3	0,4	0,4	o,4
CO (ppm)	200	135	160	155	145	180	175	380	170	110	280	225	275
CH (ppm)		20	11	15	15	81	80	36	12	21	65		
NO_x (ppm)	2,0	3,0	1,7	0,2	0,2	0,2	0,2	1,0	0,3	0,2	0,2		
pO_2 bei Atmung vonLuft (mmHg)	47	35	3	9	3	7	54	8	31	6	6	18	37
pO_2 max. bei Versuchsgas(mmHg)	68	65	18	11,5	3	7	62	-	40	-	-	22	-
Δ p (mmHg)	21	30	15	2,5	-	-	8	-	9	-	-	4	-
t (min) nach Expositionsbeginn	100	140	65	30	-	-	60	-	140	-	-	150	-
pO_2 bei Versuchsende (mmHg)	59	30	3	4	3	3	0	2	30	1	2	17	19
Δ p (mmHg)	9	35	15	7,5	-	4	62	6	10	5	4	5	18
t(min) nach Expositionsbeginn	230	290	180	140	90	240	130	150	350	150	195	300	720
COHb in%	8	10	9	15		33	6	53	28			40	40
Lokalisation der Elektrodenspitze	Rinde 17 II/III	Nucl. caudatus		Fascia dent.	Alveus hippoc.	Corp. call.	Fascia dent.	Corp. call.	Rinde A. 17 III	Corp. call.	Corp. call.	Rinde A. 17 V	Corpus call.

TABELLE 1

TABELLE 1 Übersicht über sämtliche Versuche

Versuch Nr.	45	48	49	52	54	55	56	57	58	60	61	62
Gewicht/Geschlecht	215	380	290	275	300	280	280	340	260	300	300	310
Gaskonz. O_2 in %	21	20	20,5	21,5	20,5	21	20,5	21,5	20	20	20	20,5
CO_2 in %	0,3	0,4	0,3	0,2	0,2	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,4
CO (ppm)	190	125	170	180	150	290	270	LEERVERSUCHE				
CH (ppm)	36			42	70	72	60					
NO_x (ppm)	0,5			nicht nachweisbar								
pO_2 bei Atmung von Luft (mmHg)	4	13	20	6	21	1	6	2	32	8	9	11
pO_2 max. bei Versuchsgas (mmHg)	-	36	52	-	23	11	-	-	-	-	-	-
Δp (mmHg)	-	23	32	-	2	10	-	-	-	-	-	-
t (min) nach Expositionsbeginn	-	210	570	-	70	240	-	-	-	-	-	-
pO_2 bei Versuchsende (mmHg)	1	7	30	0	21	4	2	2	32	8	9	11
Δp (mmHg)	3	29	22	6	2	7	4	-	-	-	-	-
t(min) nach Expositionsbeginn	170	360	780	60	130	510	150	300	270	300	300	300
COHb in%	8	10		22				-	-	-	-	-
Lokalisation der Elektrodenspitze	Alveus hippocampi	Rinde A29/18 II/III	Rinde A17 II/III	Corp. call.	Rinde A17 VI	Rinde A17 IV	Corp. call.	Rinde A18 II/III	Rinde A17 III/IV	Rinde A17 VI	Rinde A17 V/VI	

TABELLE 1

TABELLE 2 Versuche mit Lokalisation der Elektrodenspitze in grauer Substanz

Versuch Nr.	15	19	22	24	33	39	43	48	49	54	55
pO_2 Luft (mmHg)	47	35	3	9	54	31	18	13	20	21	1
pO_2 max (mmHg)	68	65	18	11,5	62	40	22	36	52	23	11
Δp Anstieg (mmHg)	21	30	15	2,5	8	9	4	23	32	2	9
t (min)	100	140	65	30	60	140	150	210	570	70	240
$\frac{\Delta p}{t}$ Anstieg ($\frac{mmHg}{min}$)	0,21	0,21	0,23	0,25	0,13	0,06	0,03	0,06	0,06	0,03	0,04
Anstieg in % d. Luftwertes	45	86	500	28	15	29	22	177	160	10	1100
$\frac{\Delta p}{t}$ Abfall ($\frac{mmHg}{min}$)	0,07	0,23	0,13	0,05	0,89	0,05	0,03	0,12	0,1	0,03	0,03
Lokalisation	Rinde II/III	Nucleus caudatus	-	Fascia dentata	Fascia dentata	RindeIII	RindeV	RindeIII/IV	RindeII/III	RindeVI	Rinde IV

TABELLE 2

TABELLE 3 Versuche mit Lokalisation der Elektrodenspitze in weißer Substanz

Versuch Nr.	29	30	38	40	41	44	45	52	56
pO_2 Luft (mmHg)	3	7	8	6	6	37	4	6	6
pO_2 Ende (mmHg)	3	3	2	1	2	19	1	0	2
ΔpO_2 (mmHg)	0	4	6	5	4	18	3	6	4
t (min)	90	240	150	150	195	720	170	60	150
$\frac{\Delta p}{t}$ Abfall ($\frac{mmHg}{min}$)	-	0,03	0,04	0,03	0,02	0,03	0,05	0,1	0,03
Lokalisation	Alveus hippocampi	Corpus callosum	Corpus callosum	Corpus callosum	Corpus callosum	Corpus callosum	Alveus hippocampi	Corpus callosum	Corpus callosum

TABELLE 3

ABBILDUNG 1

PLATINMIKROELEKTRODE MIT HALTERUNG

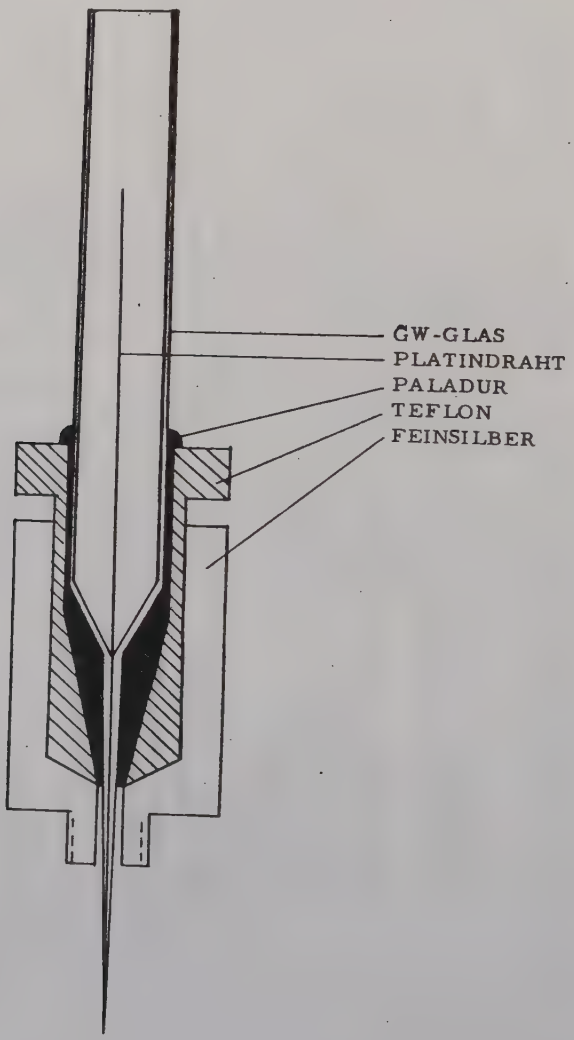
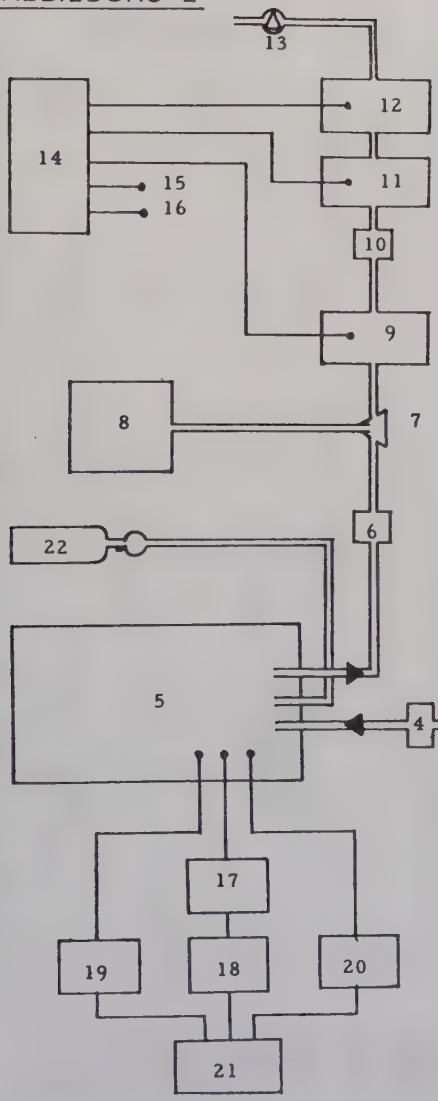


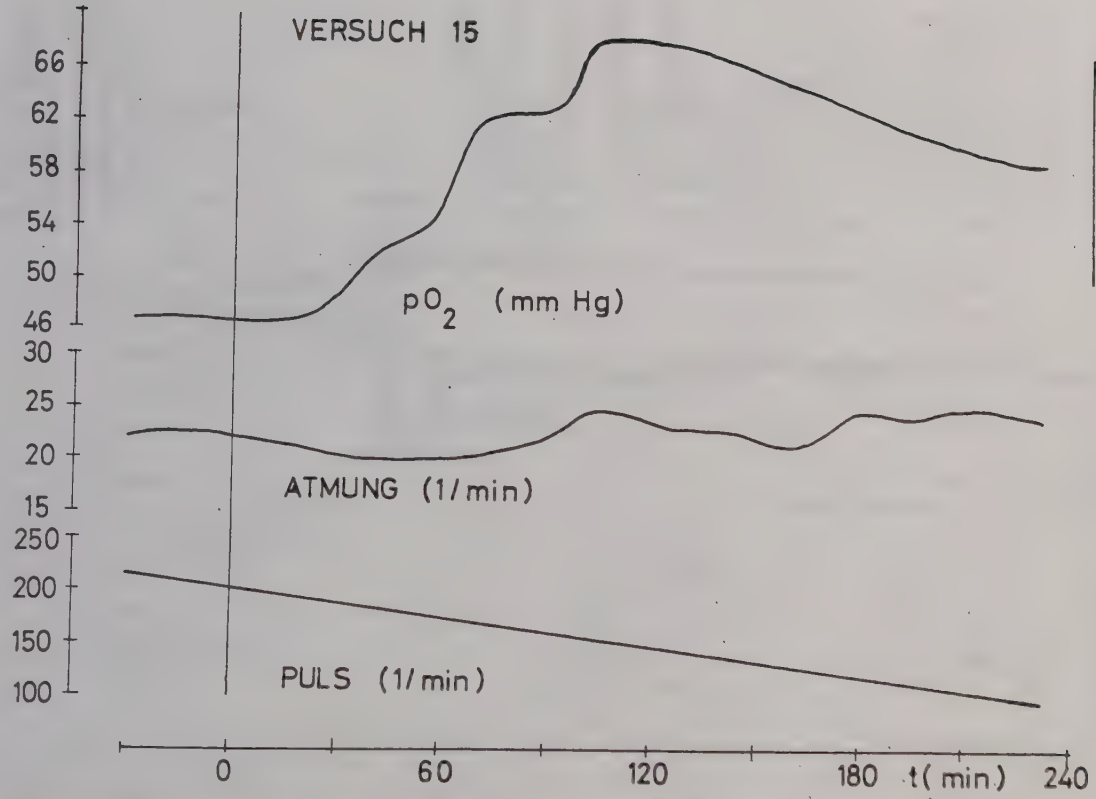
ABBILDUNG 2



VERSUCHSAUFBAU

1 Teflonsack für Kfz-Abgas, 200 l
2 Mischpumpe, 60l/h
3 Mischpumpe, 60 l/h
4 Flowmeter
5 Expositionskäfig 840x540x400 mm
6 Flowmeter
7 3-weg-Hahn
8 Teflonsack für CH-Konz. best. probe
9 CO_2-URAS
10 Trockenturm
11 CO-URAS
12 Oxy-Test
13 Absaugpumpe
14 Polycomb-10 Punkt-Schreiber
15 Temparaturmeßfühler
16 Feuchtigkeitsmeßfühler
17 Meßbrückenverstärker (Hellige)
18 Atemfrequenzmeßgerät (Siemens)
19 EKG-Gerät (Siemens)
20 Mikrosensor (Transidyne)
21 3-Kanal-Schreiber
22 O_2-Flasche

ABBILDUNG 3



Verhalten von Sauerstoffpartialdruck (pO_2), Atemfrequenz und Pulsfrequenz in Versuch Nr. 15

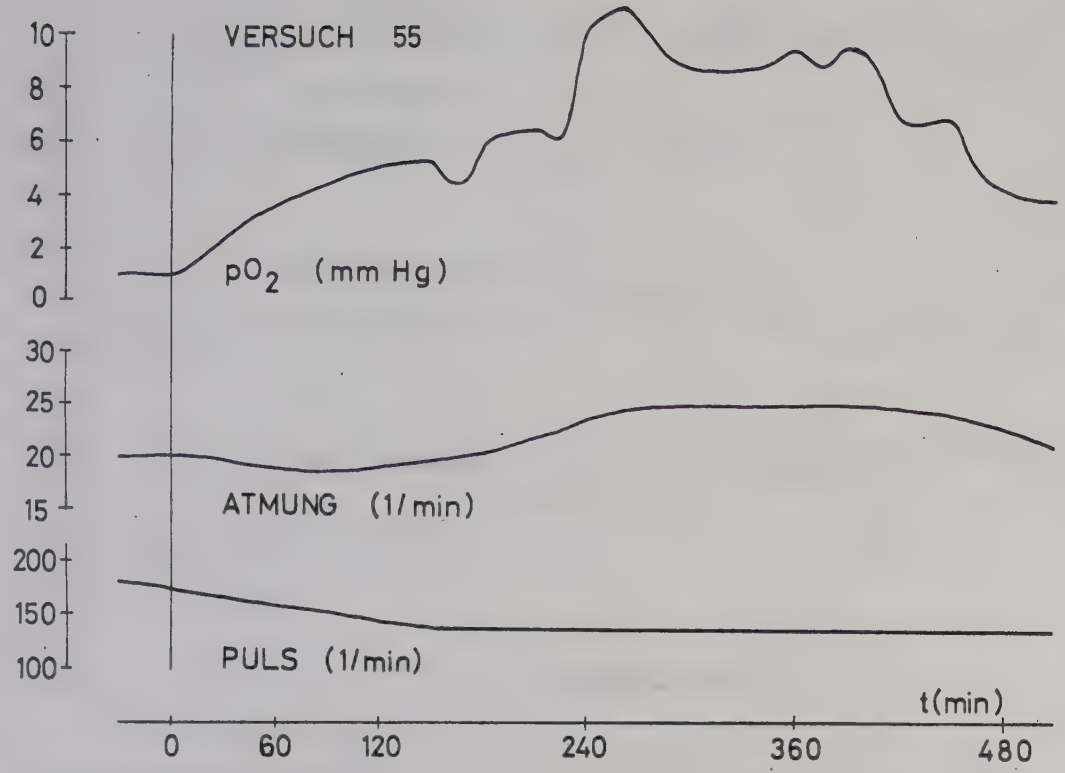
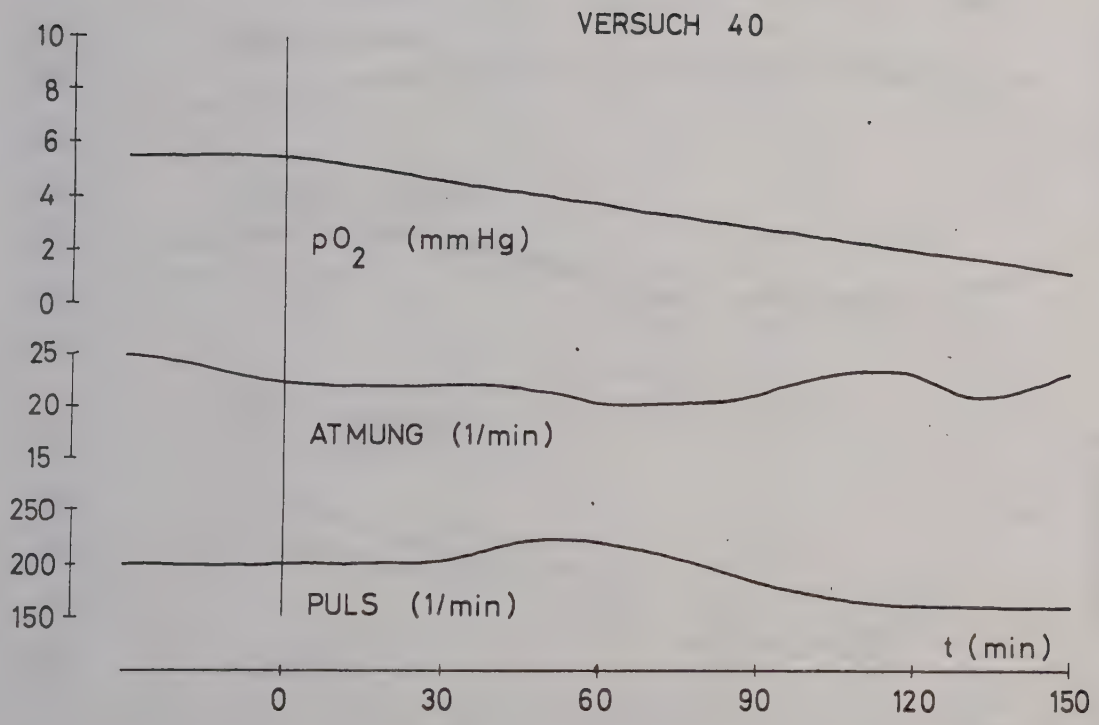


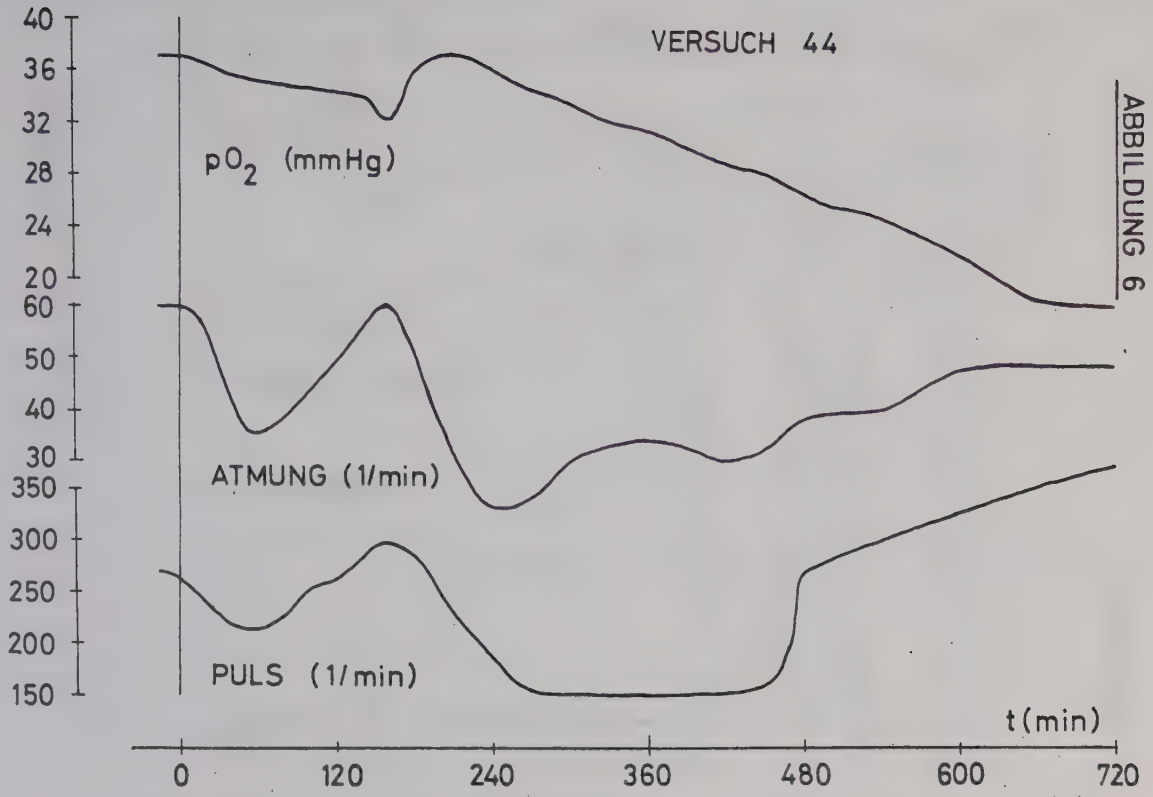
ABBILDUNG 4

Verhalten von Sauerstoffpartialdruck (pO_2), Atemfrequenz und Pulsfrequenz in Versuch Nr. 55

ABBILDUNG 5

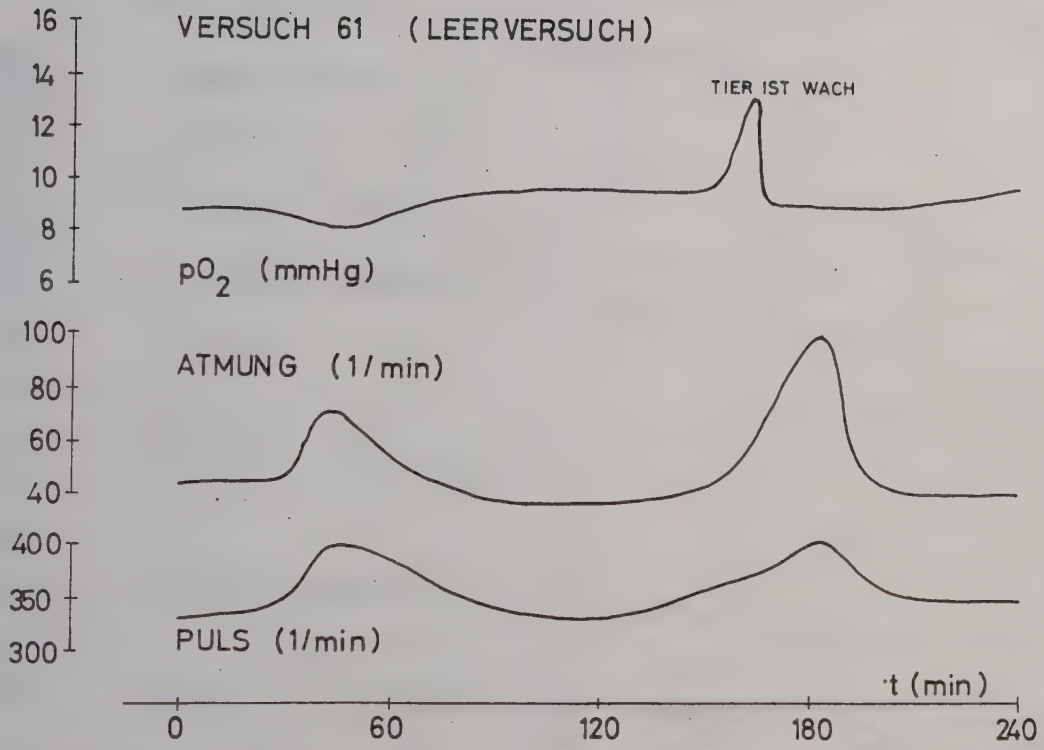


Verhalten von Sauerstoffpartialdruck (pO_2), Atemfrequenz und Pulsfrequenz in Versuch Nr. 40



Verhalten von Sauerstoffpartialdruck (pO_2), Atemfrequenz und Pulsfrequenz in Versuch Nr. 44

ABBILDUNG 7



Verhalten von Sauerstoffpartialdruck (pO_2), Atemfrequenz und Pulsfrequenz in Versuch Nr. 61

Lebenslauf

Am 1.6.1950 wurde ich, Erich Franz Scholz als Sohn des Edmund Scholz und der Hildegard Scholz in Röttingen, Kreis Ochsenfurt, geboren.

Von 1957 bis 1961 Besuch der Grundschule in Sindelfingen, Kreis Böblingen. Anschließend Besuch des Gymnasiums und 1969 Reifeprüfung am Gymnasium in den Pfarrwiesen, Sindelfingen.

Ab 1971 Studium der Medizin an der Universität Tübingen.
Ärztliche Vorprüfung am 20.9.73.
Ärztliche Prüfung am 20.12.76.

City Schnelldruck, Marcusstraße 10, 8700 Würzburg